

Dokumentvorlage, Version vom
16.03.2018/16.08.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Tofacitinib (XELJANZ[®])

PFIZER PHARMA GmbH als örtlicher Vertreter des
Zulassungsinhabers Pfizer Europe MA EEIG

Modul 3 A

*Behandlung erwachsener Patienten mit aktiver
ankylosierender Spondylitis, die auf eine konventionelle
Therapie unzureichend angesprochen haben*

Zweckmäßige Vergleichstherapie,
Anzahl der Patienten mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen,
Kosten der Therapie für die GKV,
Anforderungen an eine qualitätsgesicherte
Anwendung

Stand: 06.12.2021

Inhaltsverzeichnis

| | Seite |
|---|----------|
| Tabellenverzeichnis | 2 |
| Abbildungsverzeichnis | 4 |
| Abkürzungsverzeichnis | 5 |
| 3 Modul 3 – allgemeine Informationen | 8 |
| 3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie | 9 |
| 3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie | 10 |
| 3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie..... | 10 |
| 3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1 | 11 |
| 3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1 | 12 |
| 3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen | 12 |
| 3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation..... | 12 |
| 3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung | 24 |
| 3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland | 26 |
| 3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation..... | 29 |
| 3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen..... | 33 |
| 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2 | 34 |
| 3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2..... | 35 |
| 3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung | 43 |
| 3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer..... | 43 |
| 3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie..... | 50 |
| 3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie..... | 54 |
| 3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen | 68 |
| 3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten | 79 |
| 3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen..... | 84 |
| 3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3 | 86 |
| 3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3..... | 87 |
| 3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung | 89 |
| 3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation | 89 |
| 3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen..... | 118 |
| 3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels..... | 118 |
| 3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan | 126 |
| 3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung | 138 |
| 3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4 | 138 |
| 3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4..... | 138 |
| 3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V | 139 |
| 3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5..... | 143 |

Tabellenverzeichnis

| | Seite |
|--|--------------|
| Tabelle 3-1: Bildgebende Methoden mit Zielparametern | 17 |
| Tabelle 3-2: Bewertung der Sakroiliitis nach den modifizierten New-York-Kriterien | 19 |
| Tabelle 3-3: Prävalenz der axSpA und der AS in der erwachsenen deutschen Bevölkerung .. | 27 |
| Tabelle 3-4: Stratifizierung der gesamten axSpA-Patientenpopulation nach Alter und Geschlecht | 28 |
| Tabelle 3-5: Vorausberechnung der 1-Jahres-Prävalenz der axSpA und der AS für die nächsten 5 Jahre | 29 |
| Tabelle 3-6: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation | 30 |
| Tabelle 3-7: Herleitung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation sowie in den Teilpopulationen 1 und 2..... | 31 |
| Tabelle 3-8: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel) | 33 |
| Tabelle 3-9: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) | 44 |
| Tabelle 3-10: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) | 49 |
| Tabelle 3-11: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) | 51 |
| Tabelle 3-12: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie..... | 55 |
| Tabelle 3-13: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) | 68 |
| Tabelle 3-14: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit | 75 |
| Tabelle 3-15: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient) | 76 |
| Tabelle 3-16: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)..... | 79 |
| Tabelle 3-17: Umstellung von Tofacitinib Filmtabletten auf Tofacitinib Retardtabletten und umgekehrt..... | 91 |
| Tabelle 3-18: Tofacitinib-Dosis bei Patienten mit polyartikulärer juveniler idiopathischer Arthritis und juveniler PsA ab einem Alter von zwei Jahren..... | 92 |
| Tabelle 3-19: Niedrige absolute Lymphozytenzahl | 93 |
| Tabelle 3-20: Niedrige absolute Neutrophilenzahl | 94 |
| Tabelle 3-21: Niedriger Hämoglobinwert | 94 |
| Tabelle 3-22: Dosisanpassung bei eingeschränkter Leberfunktion..... | 96 |
| Tabelle 3-23: Dosisanpassung bei eingeschränkter Nierenfunktion | 96 |

| | |
|--|-----|
| Tabelle 3-24: Umstellung von Tofacitinib Filmtabletten auf Tofacitinib Retardtabletten und umgekehrt..... | 97 |
| Tabelle 3-25: Niedrige absolute Lymphozytenzahl | 98 |
| Tabelle 3-26: Niedrige absolute Neutrophilenzahl | 98 |
| Tabelle 3-27: Niedriger Hämoglobinwert | 99 |
| Tabelle 3-28: Dosisanpassung bei eingeschränkter Leberfunktion..... | 100 |
| Tabelle 3-29: Dosisanpassung bei eingeschränkter Nierenfunktion | 100 |
| Tabelle 3-30: Tofacitinib-Dosis bei Patienten mit polyartikulärer juveniler idiopathischer Arthritis und juveniler PsA ab einem Alter von zwei Jahren..... | 101 |
| Tabelle 3-31: Niedrige absolute Lymphozytenzahl | 102 |
| Tabelle 3-32: Niedrige absolute Neutrophilenzahl | 103 |
| Tabelle 3-33: Niedriger Hämoglobinwert | 103 |
| Tabelle 3-34: Dosisanpassung bei eingeschränkter Leberfunktion..... | 104 |
| Tabelle 3-35: Dosisanpassung bei eingeschränkter Nierenfunktion | 104 |
| Tabelle 3-36: Übersicht über Rote-Hand-Briefe zu Tofacitinib | 123 |
| Tabelle 3-37: Tofacitinib Risk-Management-Plan – Risikominimierungs-Maßnahmen..... | 126 |
| Tabelle 3-38: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind | 140 |

Abbildungsverzeichnis

| | Seite |
|---|--------------|
| Abbildung 3-1: Übersicht über Formen der SpA | 13 |
| Abbildung 3-2: ASAS-Klassifikationskriterien für die axSpA..... | 20 |
| Abbildung 3-3: Therapieschema für die Behandlung der AS | 22 |

Abkürzungsverzeichnis

| Abkürzung | Bedeutung |
|------------------|---|
| ALC | Absolute Lymphozytenzahl |
| ALT | Alanin-Aminotransferase |
| ANC | Absolute Neutrophilenzahl |
| ARTIS | <i>Antirheumatic Therapies in Sweden</i> |
| AS | Ankylosierende Spondylitis |
| ASAS | <i>Assessment of SpondyloArthritis international Society</i> |
| AST | Aspartat-Aminotransferase |
| AUC | <i>Area under curve</i> |
| AVP | Apothekenverkaufspreis |
| axSpA | Axiale Spondyloarthritis |
| BCG | Bacillus Calmette-Guérin |
| bDMARD | Biologisches krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum (<i>biological disease-modifying antirheumatic drug</i>) |
| BIODABASER | <i>Registro Español de Acontecimientos Adversos de Terapias Biológicas en Enfermedades Reumáticas</i> |
| BMI | Body-Mass-Index |
| BSG | Blutsenkungsgeschwindigkeit |
| BSRBR | <i>British Society for Rheumatology Biologics Register</i> |
| CED | Chronisch-entzündliche Darmerkrankungen |
| CFP-10 | <i>10 kDa culture filtrate antigen</i> |
| Coxibe | Cyclooxygenase-2-Inhibitoren |
| CRP | C-reaktives Protein |
| csDMARD | Konventionelles synthetisches krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum (<i>conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drug</i>) |
| CT | Computertomografie |
| CU | Colitis ulcerosa |
| CYP | Cytochrom P450 |
| DMARD | Krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum (<i>disease-modifying antirheumatic drug</i>) |
| DNA | Desoxyribonukleinsäure |
| EBM | Einheitlicher Bewertungsmaßstab |

| Abkürzung | Bedeutung |
|------------------|--|
| EMA | Europäische Arzneimittelagentur (<i>European Medicines Agency</i>) |
| EPAR | <i>European Public Assessment Report</i> |
| ERAP-1 | Endoplasmatic reticulum aminopeptidase-1 |
| ESAT-6 | <i>6 kDa early secretory antigenic target</i> |
| EU | Europäische Union |
| EULAR | European Alliance of Associations for Rheumatology |
| G-BA | Gemeinsamer Bundesausschuss |
| GKV | Gesetzliche Krankenversicherung |
| GOT | Glutamat-Oxalat-Transaminase |
| GPT | Glutamat-Pyruvat-Transaminase |
| GT | Glutamyltransferase |
| Hb | Hämoglobin |
| HBc | Hepatitis B-Core |
| HBs | Hepatitis B-Surface |
| HBsAg | HBV-Oberflächenantigen |
| HBV | Hepatitis-B-Virus |
| HDL | Lipoprotein-Cholesterins hoher Dichte |
| HIV | Humanes Immundefizienz-Virus |
| HLA | Humanes Leukozytenantigen |
| i.m. | intramuskulär |
| i.v. | intravenös |
| IL | Interleukin |
| IQWiG | Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen |
| IU | International Unit |
| JAK | Januskinase |
| JIA | Juvenile idiopathische Arthritis |
| KG | Körpergewicht |
| LDL | Lipoprotein-Cholesterin niedriger Dichte |
| LE | Lungenembolie |
| MACE | Schwerwiegende unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse |
| MRT | Magnetresonanztomografie |

| Abkürzung | Bedeutung |
|------------------|---|
| MTX | Methotrexat |
| NMSC | Nicht-melanozytärer Hautkrebs (<i>non-melanoma skin cancer</i>) |
| nr-axSpA | Nicht röntgenologische axiale Spondyloarthritis |
| NSAR | Nichtsteroidale Antirheumatika |
| PK | Pharmakokinetik |
| PsA | Psoriasis-Arthritis |
| PZN | Pharmazentralnummer |
| RA | Rheumatoide Arthritis |
| RABBIT | Rheumatoide Arthritis: Beobachtung der Biologika-Therapie |
| r-axSpA | Röntgenologische axiale Spondyloarthritis |
| RF- | Rheumafaktor-negativ |
| RF+ | Rheumafaktor-positiv |
| RMP | Risikomanagement-Plan |
| RNA | Ribonukleinsäure |
| s.c. | subkutan |
| SGB | Sozialgesetzbuch |
| SpA | Spondyloarthritis |
| STAT-3 | Signal transducer and activator of transcription 3 |
| TB | Tuberkulose |
| TNF | Tumornekrosefaktor |
| TNFi | TNF α -Inhibitor |
| TNF α | Tumornekrosefaktor α |
| TVT | Tiefe Venenthrombosen |
| TYK2 | Tyrosinkinase 2 |
| VAS | Visuelle Analogskala |
| VTE | Venöse Thromboembolie |
| VZV | Varicella-Zoster-Virus |
| zRMM | Zusätzliche risikominimierende Maßnahmen |
| zVT | Zweckmäßige Vergleichstherapie |

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

- Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Abschnitt 3.1)
- Bestimmung der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Abschnitt 3.2)
- Bestimmung der Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung (Abschnitt 3.3)
- Beschreibung der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung (Abschnitt 3.4)

Alle in diesen Abschnitten getroffenen Aussagen und Kalkulationsschritte sind zu begründen. In die Kalkulation eingehende Annahmen sind darzustellen. Die Berechnungen müssen auf Basis der Angaben nachvollziehbar sein und sollen auch Angaben zur Unsicherheit enthalten.

Die Abschnitte enthalten jeweils einen separaten Abschnitt zur Beschreibung der Informationsbeschaffung sowie eine separate Referenzliste.

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Abbildungen oder Tabellen verwenden, sind diese im Abbildungs- bzw. Tabellenverzeichnis aufzuführen.

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie ist diejenige Therapie, deren Nutzen mit dem Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels verglichen wird. Näheres hierzu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist regelhaft zu bestimmen nach Maßstäben, die sich aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin ergeben. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein, vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.

Bei der Bestimmung der Vergleichstherapie sind insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nichtmedikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den G-BA bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten.

Zur zweckmäßigen Vergleichstherapie kann ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss stattfinden. Näheres dazu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Benennen Sie die zweckmäßige Vergleichstherapie für das Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht.

Tofacitinib ist indiziert zur Behandlung erwachsener Patienten mit aktiver ankylosierender Spondylitis (AS), die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben (1).

In dem vorliegenden Anwendungsgebiet werden zwei Teilpopulationen betrachtet:

Teilpopulation 1

Erwachsene Patienten, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben.

Diese Patienten sind noch nicht mit einem biologischen krankheitsmodifizierenden Antirheumatikum (bDMARD) behandelt worden. Im Folgenden wird für Teilpopulation 1 die Kurzbezeichnung „bDMARD-naive Patienten mit AS“ verwendet.

Die zVT für die Teilpopulation 1 ist ein Tumornekrosefaktor- α -Inhibitor (TNFi) (Adalimumab oder Certolizumab pegol oder Etanercept oder Golimumab oder Infliximab) oder ein Interleukin (IL)-17-Inhibitor (Secukinumab).

Teilpopulation 2

Erwachsene Patienten, die auf eine vorhergehende Therapie mit bDMARDs unzureichend angesprochen haben oder bei denen eine Unverträglichkeit gegenüber dieser vorliegt.

Im Folgenden wird für Teilpopulation 2 die Kurzbezeichnung „bDMARD-erfahrene Patienten mit AS“ verwendet.

Die zVT für die Teilpopulation 2 besteht aus dem Wechsel auf ein anderes bDMARD: TNFi (Adalimumab oder Certolizumab pegol oder Etanercept oder Golimumab oder Infliximab) oder IL-17-Inhibitor (Secukinumab).

3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie an, ob ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ stattgefunden hat. Falls ja, geben Sie das Datum des Beratungsgesprächs und die vom Gemeinsamen Bundesausschuss übermittelte Vorgangsnummer an und beschreiben Sie das Ergebnis dieser Beratung hinsichtlich der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie das Beratungsprotokoll als Quelle (auch in Abschnitt 3.1.4).

Ein Beratungsgespräch (Vorgangsnummer 2021-B-096) mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) u. a. zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ fand am 01.06.2021 statt. Das Ergebnis des Beratungsgesprächs wurde seitens des G-BA in der Niederschrift vom 28.06.2021 übermittelt (2). Der G-BA hat im Rahmen dieser Beratung

basierend auf dem Anwendungsgebiet „Tofacitinib ist indiziert zur Behandlung der aktiven AS bei erwachsenen Patienten, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben“ die folgenden beiden Teilpopulationen unterschieden:

- Erwachsene Patienten mit aktiver röntgenologischer axialer Spondyloarthritis, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben
- Erwachsene Patienten mit aktiver röntgenologischer axialer Spondyloarthritis, die auf eine vorhergehende Therapie mit biologischen Antirheumatika (bDMARD) unzureichend angesprochen haben oder bei denen eine Unverträglichkeit gegenüber dieser vorliegt

Für diese Teilpopulationen hat der G-BA im Rahmen des Beratungsgesprächs die folgende zVT in Abhängigkeit der Teilpopulation festgesetzt:

- ein TNF- α -Inhibitor (Adalimumab oder Certolizumab pegol oder Etanercept oder Golimumab oder Infliximab) oder ein IL17-Inhibitor (Secukinumab)
- der Wechsel auf ein anderes biologisches krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum: TNF- α -Inhibitor (Adalimumab oder Certolizumab pegol oder Etanercept oder Golimumab oder Infliximab) oder IL17-Inhibitor (Secukinumab)

Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl der Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien 1 bis 4. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Nicht zutreffend

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in Abschnitt 3.1.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die Angaben in Abschnitt 3.1 beruhen auf der Fachinformation zu Tofacitinib und der Niederschrift zum Beratungsgespräch, die vom G-BA zur Verfügung gestellt wurde (1, 2).

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.2 und 3.1.3 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Pfizer Europe MA EEIG. Fachinformation XELJANZ® 5 mg / 10 mg Filmtabletten. Stand November 2021.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV - Beratungsanforderung 2021-B-096 - Tofacitinib zur Behandlung der aktiven ankylosierenden Spondylitis. 2021.

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Geben Sie einen kurzen Überblick über die Erkrankung (Ursachen, natürlicher Verlauf), zu deren Behandlung das zu bewertende Arzneimittel eingesetzt werden soll und auf die sich das vorliegende Dokument bezieht. Insbesondere sollen die wissenschaftlich anerkannten Klassifikationsschemata und Einteilungen nach Stadien herangezogen werden. Berücksichtigen Sie dabei, sofern relevant, geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten. Charakterisieren Sie die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (im Weiteren „Zielpopulation“ genannt). Die Darstellung der Erkrankung in diesem Abschnitt soll sich auf die Zielpopulation konzentrieren. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Die ankylosierende Spondylitis (AS), auch Morbus Bechterew, Spondylitis ankylosans oder röntgenologische axiale Spondyloarthritis (r-axSpA) genannt, ist eine chronische entzündlich-rheumatische Erkrankung, die zur heterogenen Gruppe der Spondyloarthritis (SpA) gehört (1). Charakteristisch für SpA sind entzündliche Vorgänge in der Wirbelsäule, die häufig Rückenschmerzen verursachen (1-3). Abhängig davon, ob vorwiegend das Achsenskelett oder eher periphere Gelenke und Sehnen betroffen sind, lassen sich die SpA in die prädominant axiale Spondyloarthritis (axSpA) und in die prädominant periphere Spondyloarthritis einteilen (1, 3). In den Klassifikationskriterien der ASAS (*Assessment of SpondyloArthritis international Society*) wird die axSpA weiter in die r-axSpA und die nicht-röntgenologische axSpA (nr-axSpA) unterteilt (Abbildung 3-1). Patienten, bei denen radiologisch noch keine strukturellen Läsionen in den Sakroiliakalgelenken erkennbar sind, erhalten die Diagnose nr-axSpA; bei der r-axSpA sind im Röntgenbild bereits strukturelle Läsionen in den Sakroiliakalgelenken festzustellen (1, 4, 5). Die r-axSpA wird synonym als AS bezeichnet (1); die nr-axSpA gehört somit nicht zum Anwendungsgebiet von Tofacitinib. Im Folgenden wird die AS beschrieben.

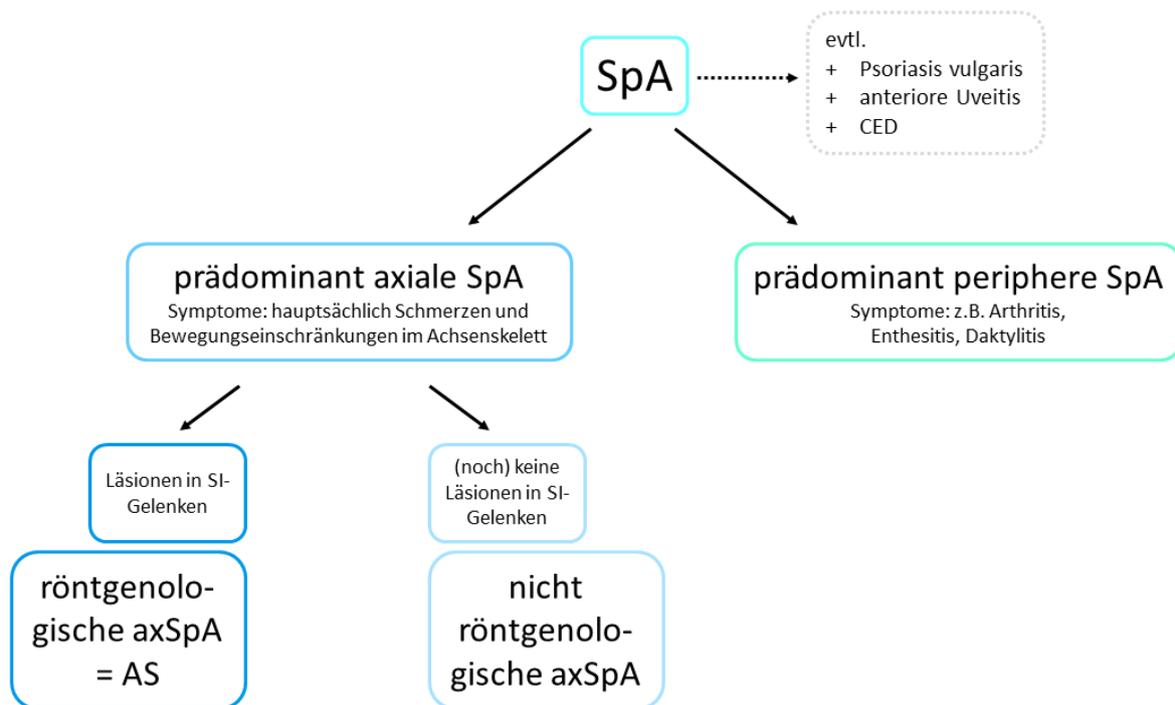


Abbildung 3-1: Übersicht über Formen der SpA

AS: ankylosierende Spondylitis, axSpA: axiale Spondyloarthritis, CED: chronisch-entzündliche Darmerkrankungen, SI: Sakroiliakal-, SpA: Spondyloarthritis

Quelle: Abbildung basiert auf (1, 3)

Einige Quellen beziehen sich auf die axSpA und differenzieren nicht explizit zwischen der r-axSpA, die der AS entspricht, und der nr-axSpA. Das neue Anwendungsgebiet von Tofacitinib schließt jedoch nur die r-axSpA ein. Aus diesem Grund wird nachfolgend stets auf die r-axSpA Bezug genommen, auch wenn einige Aspekte in der Literatur die Gesamtheit der axSpA-Patienten umfassen oder ebenso auf Patienten mit der nr-axSpA anwendbar sind.

Allgemein erkranken Männer häufiger an der AS als Frauen (1, 2, 6). Die Prävalenz der AS liegt in Deutschland bei etwa 0,5 % (7).

Ätiologie und Pathogenese

Die AS ist eine Autoimmunerkrankung und wird auf komplexe Interaktionen zwischen genetischen Faktoren und Umwelteinflüssen zurückgeführt. Obwohl ausgiebig an der AS geforscht wird, ist die Entstehung noch nicht vollständig geklärt (2, 8). Man geht von einer multifaktoriellen Pathogenese aus (9).

Genetik

Die AS hat eine ausgeprägte genetische Komponente. AS wird primär mit dem humanen Leukozytenantigen B27 (*HLA-B27*) assoziiert (9). Etwa 80-95 % der AS-Patienten tragen die

HLA-B27-Genvariante, während sie sonst nur bei weniger als 10 % der allgemeinen Bevölkerung vorkommt (1, 10-12). Von den *HLA-B27*-positiven Personen in der allgemeinen Bevölkerung entwickeln jedoch nur 1-2 % eine AS, was den Einfluss weiterer Faktoren verdeutlicht (2). Veränderungen in den Genen, die für das Protein *Endoplasmic reticulum aminopeptidase 1* (ERAP-1) kodieren, werden ebenfalls mit der AS assoziiert. Darüber hinaus wurden weitere Polymorphismen identifiziert, welche unter anderem den Interleukin-23/Interleukin-17 (IL-23/IL-17)-Signalweg sowie die Proteine *Signal transducer and activator of transcription 3* (STAT3) und Tyrosinkinase 2 (TYK2) betreffen. Ein vollständiger Mechanismus, der den Zusammenhang zwischen Genetik und Pathogenese darstellt, ist jedoch noch nicht nachgewiesen (9).

Immunologische und mikrobiologische Faktoren

In histologischen Gelenk-Biopsien von AS-Patienten wurden Infiltrate von T-Zellen, B-Zellen, Makrophagen, Osteoklasten sowie Zellen, die die Neoangiogenese fördern, gefunden (10). Bei der Entstehung der AS kommt den IL-23 und IL-17 produzierenden Immunzellen eine zentrale Rolle zu; die Entwicklung der AS wird mit erhöhten Serumkonzentrationen von IL-6, IL-17 und IL-23 assoziiert (13-15). Diese These wird auch durch die Wirksamkeit von IL-17-Inhibitoren (Ixekizumab, Secukinumab) bei der Behandlung der AS unterstützt (9, 16, 17). Außerdem gibt es Hinweise auf einen Zusammenhang zwischen einem veränderten Mikrobiom und der Entstehung der AS. Studien an transgenen Nagetieren mit einer experimentell hervorgerufenen AS und auch an AS-Patienten selbst zeigen Unterschiede im Mikrobiom im Vergleich zu gesunden Tieren bzw. Probanden (9). Bis zu 60 % der AS-Patienten weisen zu einem gewissen Grad mikroskopische Entzündungen im Gastrointestinaltrakt auf (18).

Weitere Faktoren

Über genetische und immunologische Faktoren hinaus werden auch weitere Faktoren wie Infektionen, Medikamente, Toxine, mechanischer Stress und Sexualhormone in Zusammenhang mit der Entstehung der AS gebracht (2, 9).

Des Weiteren kann eine Überbeanspruchung von Sehnen und Bändern zu mechanischem Stress führen. Es wird vermutet, dass dieser mechanische Stress zur Entstehung von chronisch entzündlichen Arthritiden, einschließlich der Spondyloarthritis, beiträgt (19).

Bei Männern wird die AS häufiger diagnostiziert als bei Frauen (3:1). Darüber hinaus zeigt sich bei Männern tendenziell eine stärkere radiologische Progression, während bei Frauen eine höhere Krankheitsaktivität und Manifestation extraartikulärer Symptome feststellbar ist. Das *HLA-B27*-Allel kommt bei Frauen seltener vor als bei Männern, was in der Literatur als möglicher Grund für die Unterschiede in der Prävalenz und der Krankheitsausprägung zwischen den beiden Geschlechtern angeführt wird (20). Bei AS-Patienten wurden Veränderungen in Sexualhormonkonzentrationen, wie z.B. erhöhtes Luteinisierendes Hormon und eine Umkehrung des Estradiol-Testosteron-Verhältnisses, beobachtet (2). In menstruierenden Patientinnen mit aktiver AS wurden signifikant geringere Estradiol-Werte gefunden als bei gesunden menstruierenden Probandinnen (21). In einer Gruppe von 500 AS-Patientinnen wurde

bei 20 % ein Zusammenhang zwischen dem Krankheitsbeginn und einer Schwangerschaft festgestellt, wobei sich bei der Hälfte davon die AS während der Schwangerschaft entwickelte, bei der anderen Hälfte innerhalb von 6 Monaten nach der Geburt (22). Beobachtungen wie der typische Zeitpunkt der Erstmanifestation (im jungen Erwachsenenalter, bei Frauen im Zusammenhang mit einer Schwangerschaft) sowie die Geschlechtsverteilung (erhöhte Häufigkeit der Erkrankung bei Männern) deuten auf einen Zusammenhang zwischen Sexualhormonen und AS hin. (2).

Symptome

Das Leitsymptom der AS ist ein mindestens 12 Wochen andauernder und somit chronischer Rückenschmerz, der sich bevorzugt in sakroiliakalen und unteren thorakalen Bereichen manifestiert (1). Dieser dumpfe, chronische Rückenschmerz ist bei 75 % der Patienten von entzündlicher Natur und dadurch gekennzeichnet, dass er häufig bei jungen Personen in der 2. und 3. Lebensdekade auftritt und zunächst graduell beginnt. Darüber hinaus tritt der Schmerz meist nach längeren Ruhephasen, z. B. in der 2. Nachthälfte, auf und bessert sich durch Bewegung (23). Viele Patienten leiden unter einer Morgensteifigkeit, die länger als 30 Minuten andauert (6, 23).

Mit Fortschreiten der AS können knöcherne Spangen (Syndesmophyten) am Außenrand der Zwischenwirbelscheiben entstehen, welche Bewegungseinschränkungen zur Folge haben (6, 11, 23). Zunehmende Verknöcherungen des Achsenskeletts, welche sich radiologisch als Bambusstabwirbelsäule zeigen, führen zu einer massiven Verringerung bis hin zum Verlust der Beweglichkeit. Es kommt zu einer verminderten Lendenlordose sowie zu einer Hyperkyphose. Sofern Wirbel-Rippen-Gelenke betroffen sind, führt deren Versteifung zu einer Thoraxstarre, welche wiederum in Ventilationsstörungen resultiert (11). Bei 30-40 % der AS-Patienten treten Entzündungen peripherer Gelenke und Enthesitiden vor allem der unteren Extremitäten auf. Weitere Symptome der AS können alternierende Gesäßschmerzen und Fatigue sein (1, 24).

Natürlicher Verlauf der Erkrankung

AS-Patienten erkranken meist schon früh in ihren 20er oder 30er Jahren. Ohne ausreichend wirksame Therapie kann die Erkrankung zeitnah zu körperlichen Beeinträchtigungen und Schmerzen führen. Strukturelle Veränderungen können so weit gehen, dass die Wirbelsäule versteift und es im fortgeschrittenen Stadium zu Verknöcherungen der Wirbel kommt, die in einer Bambusstabwirbelsäule resultieren (11). Die körperlichen Beeinträchtigungen durch eine AS sind zum Teil erheblich (25). Eine ausgeprägte Hyperkyphose kann für den Patienten bedeuten, dass ein Verlust der horizontalen Sicht einhergeht, sodass der Blick in Richtung Boden geneigt ist (11). Aufgrund des frühen Krankheitsbeginns und der damit verbundenen körperlichen Funktionsbeeinträchtigungen kann die Berufsausübung eingeschränkt sein (26). Der Anteil an arbeitsunfähigen AS-Patienten variiert je nach Bericht zwischen 3 und 41 % (23, 27, 28). Grund für die Arbeitsunfähigkeit können eine erhöhte Krankheitsaktivität, körperliche Funktionseinschränkungen, Komorbiditäten und Fatigue sein (29). AS-Patienten sind durchschnittlich häufiger krankgeschrieben als die Allgemeinbevölkerung (25). Laut einer dänischen Querschnittsstudie waren AS-Patienten zusätzlich zum nationalen Durchschnitt von 12,3 Krankentagen durchschnittlich 10,1 weitere Tage krankgemeldet (30).

Verglichen mit Patienten, die an einer rheumatoiden Arthritis (RA) erkrankt sind, setzen bei den AS-Patienten die Funktionseinschränkungen typischerweise in früherem Lebensalter ein, was insgesamt in einer längeren Krankheitsdauer bei AS-Patienten resultiert (25).

AS-Patienten leiden zudem an einer Vielzahl von Komorbiditäten (25). Laut einer Querschnittsstudie stellen die Osteoporose (13 %) und gastrointestinale Ulzerationen (11 %) die häufigsten Komorbiditäten dar (31). Aus der Osteopenie bzw. der Osteoporose ergibt sich ein erhöhtes Risiko für Wirbelfrakturen (11). Die häufigsten Risikofaktoren für Komorbiditäten sind Bluthochdruck (34 %), Rauchen (29 %) und Hypercholesterinämie (27 %) (31). Mit der AS gehen häufig weitere entzündliche Erkrankungen wie Daktylitis, Uveitis, Psoriasis und chronisch-entzündliche Darmerkrankungen (CED) einher (11, 25). Ebenso können AS-Patienten von Depressionen, Vitamin-D-Mangel, Fibromyalgie und sexueller Dysfunktion betroffen sein (32-36).

Die kardiovaskuläre Mortalität ist bei AS-Patienten um 20-40 % erhöht (1).

Inwieweit sich die entzündlichen Vorgänge und die strukturellen Veränderungen bedingen, war Gegenstand mehrerer Studien (37-39). Es wurde mittels Magnetresonanztomografie (MRT) festgestellt, dass die Entstehung von Syndesmophyten in denjenigen Wirbelregionen wahrscheinlicher war, die eine Entzündung aufwiesen (37, 39). Weitere Studien deuten darauf hin, dass sich innerhalb von entzündeten Arealen neue Knochenstrukturen aufgrund von Metaplasie und unter Beteiligung von Fettzellularinfiltrationen bilden (38).

Diagnostik

Laut der aktuellen S3-Leitlinie zur AS der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie ist die Diagnose der AS komplex und erfolgt unter Einbeziehung von Anamnese, klinischer Untersuchung, bildgebenden Verfahren, Labordiagnostik sowie Differentialdiagnosen (1). Generell wird eine möglichst frühe Diagnosestellung angestrebt, da Diagnoseverzögerungen zur Folge haben können, dass Patienten mit nicht-indizierter Therapie behandelt werden, unnötige Diagnostik oder vermeidbare strukturelle Schäden erleiden (1, 40). Da Symptome mitunter zu Beginn falsch gedeutet werden und so die Patienten häufig erst spät zum Rheumatologen überwiesen werden, verzögert sich die Diagnosestellung um ca. 5-14 Jahre (1, 41-44). Viele klinische Prüfungen zeigen, dass im Vergleich zu Männern die Zeit bis zur Diagnose insbesondere bei Frauen signifikant erhöht ist (45). Daher ist nach Diagnosestellung eine schnelle adäquate Behandlung zur Vermeidung der Progression der Erkrankung notwendig.

Anamnese und klinische Untersuchung

Zur Diagnosestellung wird zunächst eine klinische Untersuchung inklusive Anamnese durchgeführt (1). Das zu diagnostizierende Hauptsymptom der AS ist der länger als 3 Monate andauernde chronische Rückenschmerz, welcher sich bei AS-Patienten charakteristischerweise häufig als entzündlicher Rückenschmerz darstellt (1, 2). Um einen AS-bedingten Rückenschmerz von einem nicht-spezifischen Rückenschmerz abzugrenzen, wird angeraten, typische Charakteristika wie eine mehr als halbstündige Morgensteifigkeit, ein Erwachen in der 2. Nachthälfte, Schmerzverhalten bei Bewegung und Ruhe, einen initial schleichenden Schmerz sowie das Alter der Erstmanifestation abzufragen (1).

Verglichen mit Patienten, die unter unspezifischen Rückenschmerzen leiden, sprechen AS-Patienten deutlich besser auf nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR) an (1). Bisher ist noch nicht eindeutig geklärt, ob NSAR über die Symptomkontrolle hinaus auch einen Einfluss auf die röntgenologische Progression der AS haben (46). Bei einer vermuteten AS empfiehlt es sich, ggf. begleitende extraspinale Manifestationen wie periphere Arthritis, Enthesitiden (Ferse), Psoriasis oder eine Uveitis zu evaluieren. Darüber hinaus ist das für die AS charakteristische junge Manifestationsalter unter 45 Jahren zu beachten (1, 11).

Labordiagnostik

Ein labordiagnostischer Test auf *HLA-B27* wird bei einem AS-Verdacht empfohlen. Etwa 80-95 % der AS-Patienten sind *HLA-B27*-positiv (1, 10-12).

Bei etwa der Hälfte der betroffenen Patienten werden im Verlauf erhöhte Werte des C-reaktiven Proteins (CRP) im Blut festgestellt. Laut der S3-Leitlinie zur AS sollten CRP und/oder die Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG) zur Überwachung der Krankheitsaktivität bestimmt werden. Jedoch wird im selben Zuge darauf hingewiesen, dass es bisher keine Studien gibt, in denen eine geeignete Methode zur Erfassung der Krankheitsaktivität evaluiert wurde. Nützlich kann der CRP-Wert für die Differentialdiagnose sein, speziell zur Abgrenzung vom unspezifischen Rückenschmerz, da bei diesem meist keine erhöhten Entzündungswerte messbar sind (1).

Bildgebende Verfahren

Die Bildgebung ist für die Diagnose der axSpA von essentieller Bedeutung. Besonders häufig sind die Sakroiliakgelenke, die Hüftgelenke und die Wirbelsäule von pathologischen Veränderungen betroffen (1). Hierbei wird zwischen aktiven entzündlichen und morphologisch strukturellen Veränderungen differenziert. Beide Veränderungen können auch simultan vorliegen (1, 37).

Tabelle 3-1: Bildgebende Methoden mit Zielparametern

| Bildgebende Methode | Lokalisation | Entzündung | Knochenzerstörung | Knochenneubildung |
|----------------------------|---------------------|-------------------|--------------------------|--------------------------|
| Röntgen | axial und peripher | (-) | ++ | +++ |
| MRT | axial und peripher | +++ | + | + |
| Sonografie | nur peripher | ++ | ++ | + |
| CT | überwiegend axial | (-) | +++ | +++ |
| Szintigrafie | axial und peripher | ++ | - | - |

Tabelle übernommen aus (1)
CT: Computertomografie; MRT: Magnetresonanztomografie

Zu den bildgebenden Methoden gehören MRT, konventionelles Röntgen, Sonografie, Szintigrafie und die Computertomographie (CT). Nicht jede Bildgebung eignet sich gleichermaßen für die Feststellung von sowohl entzündlichen als auch strukturellen Veränderungen (Tabelle 3-1). Je nachdem, ob eine entzündliche oder eine strukturelle Veränderung bevorzugt untersucht werden soll, wird die entsprechende Bildgebung ausgewählt. Röntgen und CT werden primär zur Detektion von Knochenzerstörung und -neubildung eingesetzt. Die Szintigrafie wird zur Detektion von Entzündungen herangezogen, während die MRT primär Entzündungen, aber auch Veränderungen der Knochenstrukturen abbilden kann. Mittels der Sonografie können ebenfalls sowohl entzündliche als auch knöcherne Veränderungen dargestellt werden. Neben der Art der Veränderungen bestimmt auch die Lokalisation als weiterer wichtiger Parameter die Wahl der geeigneten bildgebenden Methode. Röntgen, MRT und Szintigrafie können sowohl bei axialer als auch bei peripherer Lokalisation eingesetzt werden. Die Sonografie wird nur bei peripherer Lokalisation und die CT überwiegend bei axialer Lokalisation eingesetzt (1). Das Röntgen dient der Bildgebung chronischer knöcherner Veränderungen bei AS-Patienten, die vornehmlich die Sakroiliakal- und Hüftgelenke sowie das Achsenskelett betreffen (1, 47). Der Röntgenausschnitt wird abhängig vom Manifestationsort der Schmerzen gewählt. Die röntgenologische Untersuchung ist sowohl wichtig für die Klassifikation der AS als auch für die Progressionsbeobachtung. Eine Unterscheidung zwischen der AS und der nr-axSpA erfolgt primär durch den röntgenologischen Nachweis struktureller Läsionen in den Sakroiliakalgelenken, die bei der AS vorhanden, bei der nr-axSpA jedoch nicht eindeutig nachweisbar sind (1).

Zur quantitativen Bewertung einer Sakroiliitis werden die modifizierten New-York-Kriterien herangezogen. Die modifizierten New-York-Kriterien ergeben sich aus den Rom- und den ursprünglichen New-York-Kriterien (48). Sie können zur Erfassung des röntgenologischen Stadiums herangezogen werden (1, 48). Neben den klinischen Parametern, dem entzündlichen Rückenschmerz, der Limitation der Wirbelsäulenbeweglichkeit in 3 Ebenen und der Einschränkung der Thorax-Exkursionsfähigkeit beinhalten die modifizierten New-York-Kriterien eine Graduierung der knöchernen Veränderungen an den Sakroiliakalgelenken, welche der Klassifikation der AS dient und in Tabelle 3-2 dargestellt ist (1, 48). Laut diesen Kriterien ist eine AS klassifizierbar, wenn 1 von 3 klinischen Parametern sowie entweder eine bilaterale Sakroiliitis von mindestens Grad II oder eine unilaterale Sakroiliitis von Grad III-IV vorliegen (1, 48).

Tabelle 3-2: Bewertung der Sakroiliitis nach den modifizierten New-York-Kriterien

| Grad | Bewertung |
|------------------|--|
| 0 | normal |
| I | Verdächtige Veränderungen |
| II | Minimale Abnormalitäten (Erosion oder Sklerose in kleinen, abgegrenzten Bereichen, ohne Gelenkspaltveränderungen) |
| III | Eindeutige Abnormalitäten (moderate oder fortgeschrittene Sakroiliitis mit Erosionen, Sklerosenachweis, Gelenkspaltverschmälerung oder -verbreiterung) |
| IV | Schwerwiegende Abnormalitäten (vollständige Ankylose) |
| Quellen: (1, 48) | |

Im Verlauf der AS ist häufig auch die Wirbelsäule von strukturellen Veränderungen betroffen. Sowohl Schmerzsymptomatik als auch Funktionseinschränkungen können eine Röntgenuntersuchung begründen. Je nach Symptomdarstellung bzw. Lokalisation unterscheiden sich die Wirbelsäulenabschnitte und Ebenen, in denen das Röntgenbild aufgenommen wird (1). Auch der Erfassung der Knochendichte kommt aufgrund einer erhöhten Prävalenz von Wirbelkörperfrakturen eine Bedeutung zu. Insbesondere bei ausgeprägten Schmerzen und Veränderungen des Krankheitsverlaufes wird geraten, eine Knochendichtemessung durchzuführen. Hierbei sollte die Anwesenheit von Syndesmophyten, welche das Ergebnis verfälschen könnten, bedacht werden (1, 49, 50).

Die MRT eignet sich zur Darstellung von frühen und aktiven Entzündungsstadien. Diese können intraartikulär in der Wirbelsäule, den Sakroiliakalgelenken und in den peripheren Gelenken diagnostiziert werden. Jedoch treten Entzündungen auch extraartikulär z. B. an den Enthesen auf. Besonders in der Frühdiagnostik der axSpA ist die MRT von besonderer Bedeutung. Entzündungen der Sakroiliakalgelenke können strukturellen Veränderungen um Jahre vorausgehen. Entsprechend empfehlen die Leitlinien bei Verdacht auf eine axSpA, aber ohne Befund in der Röntgenuntersuchung der Sakroiliakalgelenke eine MRT-Untersuchung mit Entzündungssequenz (1). Für die Darstellung entzündlicher Läsionen lassen sich 3 MRT-Methoden anwenden: T2-gewichtete fettsupprimierte Sequenzen, *Short Tau Inversion Recovery* und T1-gewichtete fettsupprimierte Sequenzen nach Gadolinium-Verabreichung. Insbesondere die ersteren beiden Methoden detektieren sensitiv Flüssigkeiten (1, 51-53). Laut ASAS/ OMERACT-Gruppe gelten das Knochenmarksödem, die Synovitis, die Enthesitis und die Kapsulitis als Merkmale einer aktiven Entzündung. Eine chronische Veränderung zeigt sich im MRT durch Erosionen, subchondrale Sklerosen, Fettmetaplasien, Ankylosen oder Knochenbrüche (52).

Klassifikationen der AS

Gemäß der aktuellen S3-Leitlinie zur AS „Axiale Spondyloarthritis inklusive Morbus Bechterew und Frühformen“ werden zur Klassifikation von Patienten mit AS die ASAS-Klassifikationskriterien herangezogen (1). Eingangskriterien sind ein mindestens 3 Monate andauernder, chronischer Rückenschmerz sowie ein Alter unter 45 Jahren. Eine axSpA liegt

gemäß ASAS-Kriterien dann vor, wenn neben den Eingangskriterien entweder eine Sakroiliitis in der Bildgebung und mindestens ein weiteres SpA-Merkmal oder ein *HLA-B27*-Nachweis sowie mindestens 2 weitere SpA-Merkmale vorliegen. Die SpA-Merkmale sind entzündlicher Rückenschmerz, Arthritis, Enthesitis (Ferse), Uveitis, Daktylitis, Psoriasis, CED, gutes Ansprechen auf NSAR, Familienanamnese für SpA, *HLA-B27* und erhöhtes CRP (Abbildung 3-2) (1, 5, 54).

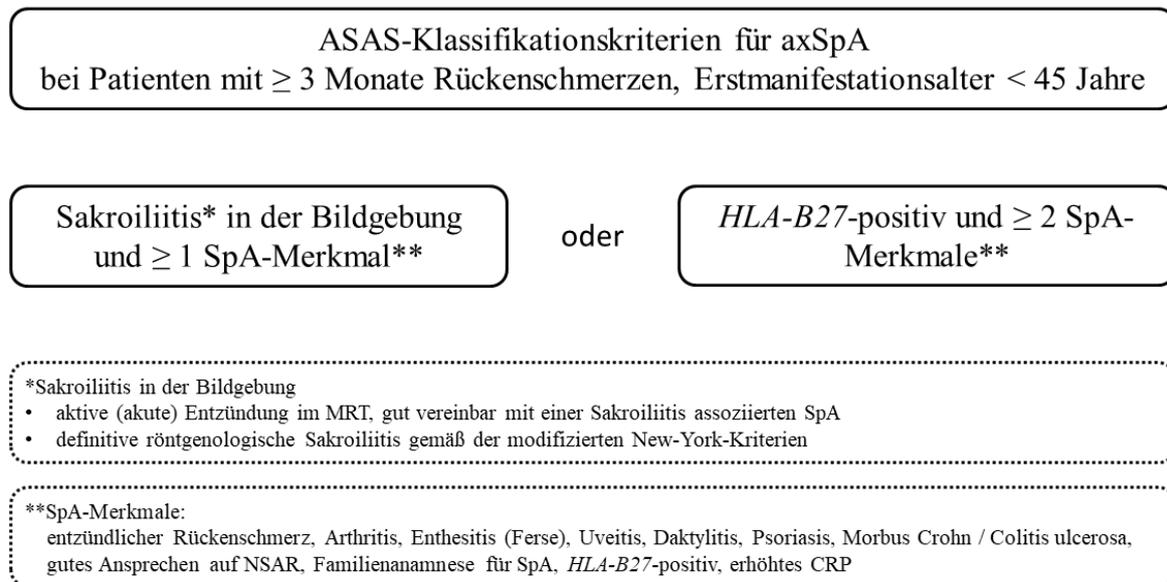


Abbildung 3-2: ASAS-Klassifikationskriterien für die axSpA

ASAS: *Assessment of SpondyloArthritis international Society*, axSpA: axiale SpA, CRP: C-reaktives Protein, *HLA-B27*: humanes Leukozytenantigen B27, MRT: Magnetresonanztomografie, SpA: Spondyloarthritis

Quelle: Modifiziert nach (1, 3, 5)

Die Bezeichnung „Krankheitsaktivität“ wird synonym für das Ausmaß der Entzündung verwendet. Die Krankheitsaktivität kann durch klinische Untersuchung, Bildgebung oder Laborparameter wie CRP und BSG erfasst werden (1). Darüber hinaus gibt es validierte Messinstrumente, die die Krankheitsaktivität der Patienten anhand der Symptomatik von Fatigue, Schmerzen, Berührungsempfindlichkeit und/oder Morgensteifigkeit ermitteln (55-59).

Therapieziel und zur Verfügung stehende Therapieoptionen

Die Beschreibung der Therapieoptionen zur Behandlung der AS folgt primär der deutschen S3-Leitlinie zur AS der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie. Diese S3-Leitlinie beruht in Teilen auf den evidenzbasierten Empfehlungen der *Assessment of Spondyloarthritis international Society* (ASAS)/ *European Alliance of Associations for Rheumatology* (EULAR), sodass die Behandlungsempfehlungen überwiegend übereinstimmen. Zur Therapie der AS wird ein Behandlungskonzept bestehend aus medikamentösen und nicht-pharmakologischen Therapien empfohlen (1, 60). Bei Fortschreiten der AS muss die Therapie eventuell auch um invasive Maßnahmen wie Injektionen oder Operationen ergänzt werden (1).

Therapieziele

Als chronisch entzündliche Erkrankung gilt die AS als nicht heilbar. In erster Linie zielt die AS-Therapie darauf ab, die Lebensqualität der Patienten zu verbessern. Konkret bedeutet dies, eine weitgehende Symptombefreiheit, eine Verminderung der Entzündung, Verhütung von strukturellen Schäden sowie die Förderung und Wiederherstellung von körperlichen Funktionen anzustreben. Ebenso sollen Aktivitäten, soziale Interaktionen und die Arbeits- und Erwerbsfähigkeit durch die Erkrankung möglichst nicht beeinträchtigt werden. Darüber hinaus wird angestrebt, Operationen wie beispielsweise Hüft- oder Wirbelsäulenoperationen zu verzögern bzw. zu vermeiden. Im klinischen Rahmen ist das Hauptziel, die röntgenologische Progression an den Gelenken und der Wirbelsäule zu verhindern (1).

Medikamentöse Therapie

Die pharmakologische Behandlung dient in erster Linie der Schmerzlinderung, der Reduktion von Steifheit, entzündlichen Prozessen und röntgenologischer Progression sowie der Funktionsförderung (1).

Mittel der Wahl zur symptomatischen Behandlung der Schmerzen sowie zur Eindämmung der Steifigkeit sind NSAR einschließlich der Cyclooxygenase-2-Inhibitoren (Coxibe) (1, 60). Die Dauer der Therapie sowie die Dosierung orientieren sich an der Ausprägung der Symptome. Bei einer Dosierung in Maximaldosis kann der Therapieerfolg eines einzelnen NSAR-Präparats in der Regel nach 1-2 Wochen beurteilt werden. In den ASAS-Empfehlungen zur TNFi-Therapie bei Patienten mit axialer SpA wird eine Behandlung mit mindestens 2 NSAR über insgesamt 4 Wochen empfohlen, bevor eine nicht ausreichende Effektivität der NSAR angenommen werden kann und eine Behandlung mit TNFi begonnen werden soll (1). Patienten, die ein erhöhtes Risiko für gastrointestinale unerwünschte Arzneimittelwirkungen aufweisen, sollten bei der Einnahme von nichtselektiven NSAR eine begleitende gastroprotektive Therapie erhalten, in der Regel mit Protonenpumpeninhibitoren (61). Alternativ empfiehlt sich auch die Einnahme von Coxiben, deren Nebenwirkungsprofil bezüglich gastrointestinaler Probleme etwas günstiger ist (61-63). Die Gabe von Analgetika wie Paracetamol oder Opioiden zur Behandlung von Schmerzen kann erwogen werden, wenn NSAR nicht ausreichend wirksam oder kontraindiziert sind oder schlecht vertragen werden (61).

Bei lokalisierten muskuloskelettalen Entzündungen kann eine lokale Glucocorticoid-Injektion in Betracht gezogen werden (61). Ebenso sind orale Glucocorticoide zur Behandlung der AS mit peripherer Gelenkbeteiligung zugelassen, wenn die Schwere des Krankheitsbildes es erfordert oder NSAR nicht angewendet werden können (64-66). Laut aktueller S3-Leitlinie und ASAS/ EULAR wird eine dauerhafte orale Glucocorticoid-Gabe jedoch nicht empfohlen (1).

Substanzen, die der Gruppe der konventionellen synthetischen krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (*conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drugs*, csDMARDs) angehören, wie z.B. Methotrexat, haben in der Therapie der AS einen geringen Stellenwert (1). Bei Patienten mit Spondyloarthropathie inklusive peripherer Arthritis ist das csDMARD Sulfasalazin zugelassen, wenn kein ausreichendes Ansprechen auf NSAR festgestellt worden

ist (67). In der relevanten deutschen S3-Leitlinie wird empfohlen, dass Sulfasalazin bei axSpA mit klinisch führender peripherer Arthritis als Basistherapeutikum eingesetzt werde sollte (1).

Für Patienten, die auf eine konventionelle Therapie mit NSAR nicht ansprechen oder diese nicht vertragen, kommen biologische DMARDs (bDMARDs, sogenannte Biologika) infrage, die auf molekularer Ebene den Tumornekrosefaktor α (TNF α) oder das IL-17 adressieren (1). Aus der Gruppe der TNF α -Inhibitoren (TNFi) sind die Wirkstoffe Adalimumab, Certolizumab pegol, Etanercept, Golimumab und Infliximab für die Therapie der AS zugelassen (68-72). Die für die Behandlung der AS zugelassenen bDMARDs Secukinumab und Ixekizumab sind IL-17-Inhibitoren (16, 17). Gemäß der aktuellen S3-Leitlinie, welche auch die evidenzbasierten Therapieempfehlungen der ASAS/EULAR abbildet, soll eine Therapie mit bDMARDs bei Patienten mit hoher entzündlicher Krankheitsaktivität und einem unzureichenden Ansprechen auf NSAR-Therapie oder einer Unverträglichkeit begonnen werden. Sofern zwei Wirkstoffe der Standardtherapie (NSAR) über einen Zeitraum von 4 Wochen versagt haben, sind bDMARDs indiziert. Nach einem Zeitraum von 12 Wochen soll die Effektivität der bDMARD-Behandlung kontrolliert werden. Für den Fall, dass das eingesetzte bDMARD keine ausreichende Effektivität zeigt und die Erkrankung hochaktiv persistiert, sollte zu einem anderen bDMARD gewechselt werden. Wenn der Patient eine andauernde Remission für mindestens ein halbes Jahr erfährt, kann eine Reduktion der Dosierung sowie eine Verlängerung des Applikationsintervalls, im Verlauf sogar ein komplettes Absetzen, in Betracht gezogen werden. Sofern muskuloskeletale Symptome unter der bDMARD-Therapie weiter fortbestehen, können NSAR additiv verschrieben werden.

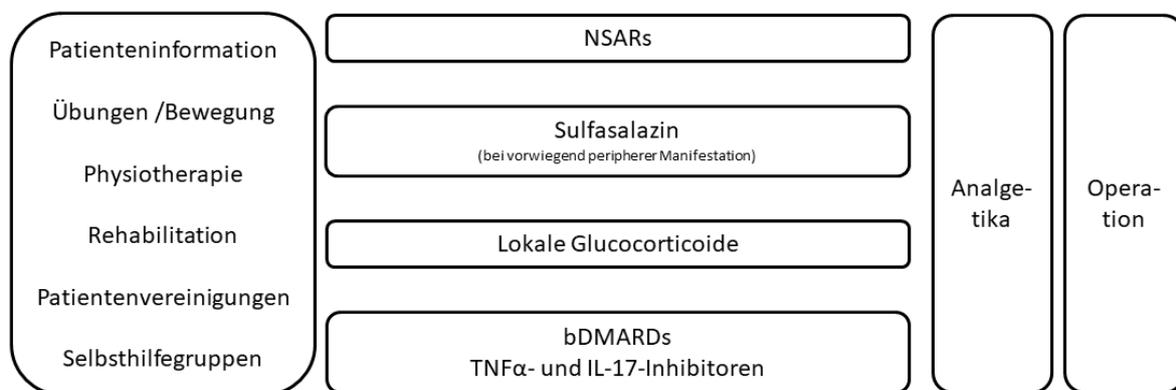


Abbildung 3-3: Therapieschema für die Behandlung der AS

bDMARD: biologisches krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum (*biological disease-modifying antirheumatic drug*), IL: Interleukin, NSAR: nichtsteroidale Antirheumatika, TNF α : Tumornekrosefaktor α

Quelle: Modifiziert nach (1, 61)

Die im Anwendungsgebiet AS neuartige Wirkstoffklasse der Januskinase (JAK)-Inhibitoren hat noch keinen Eingang in die aktuelle, 2019 veröffentlichte deutsche S3-Leitlinie gefunden, da zum damaligen Zeitpunkt noch kein JAK-Inhibitor für die AS zugelassen war (1, 73). Wie die bDMARDs sind die JAK-Inhibitoren Tofacitinib und Upadacitinib zur Behandlung der aktiven AS bei erwachsenen Patienten zugelassen, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben (73, 74).

Nicht-pharmakologische Therapie

Ein Großteil der nicht-pharmakologischen Therapien zielt auf eine Verringerung der Steifheit, eine Schmerzreduktion sowie den Erhalt der körperlichen Beweglichkeit und der funktionalen Gesundheit ab. Darüber hinaus sollen durch körperliche Aktivität Haltung und Koordination gefördert und Stürzen vorbeugt werden. Zu den in der deutschen S3-Leitlinie angeführten Maßnahmen gehören Bewegungstherapie im Trockenen, Eigenübungsprogramm zu Hause, Balneotherapie, Hyperthermie/ Kältetherapie, Elektrotherapie, Magnetfeldtherapie und Ultraschall sowie Ergotherapie (1).

Invasive Therapie

Bei begleitender Enthesitis oder symptomatischer peripherer Arthritis besteht die Möglichkeit einer lokalen Glucocorticoid-Injektion. Sofern die Destruktion der Hüftgelenke oder die Wirbelsäulenkyphose weit fortgeschritten sind, können eine totale Hüftendoprothese oder eine Wirbelsäulen-Korrekturosteotomie indiziert sein (1).

Charakterisierung der Zielpopulation

Die Zielpopulation für eine Tofacitinib-Behandlung sind erwachsene Patienten mit aktiver AS, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben (75). Diese Patientenpopulation wird in 2 Teilpopulationen aufgliedert:

Teilpopulation 1: Erwachsene Patienten mit aktiver r-axSpA, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben (bDMARD-naiv).

Teilpopulation 2: Erwachsene Patienten mit aktiver r-axSpA, die auf eine vorhergehende Therapie mit biologischen Antirheumatika (bDMARD) unzureichend angesprochen haben oder bei denen eine Unverträglichkeit gegenüber dieser vorliegt.

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

Beschreiben Sie kurz, welcher therapeutische Bedarf über alle bereits vorhandenen medikamentösen und nicht medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei kurz, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. An dieser Stelle ist keine datengestützte Darstellung des Nutzens oder des Zusatznutzens des Arzneimittels vorgesehen, sondern eine allgemeine Beschreibung des therapeutischen Ansatzes. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.

Trotz der derzeit verfügbaren Therapieoptionen wird das übergeordnete Therapieziel, die langfristige Verbesserung der Symptomatik und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, oft nur unvollständig erreicht. Obwohl bereits einige Medikamente zur Behandlung der AS zugelassen sind und zum Teil bereits seit Jahrzehnten angewendet werden, kommt es patientenindividuell weiterhin zu Kontraindikationen, Unverträglichkeiten oder unzureichendem Ansprechen, sodass ein Bedarf an neuen Therapiemöglichkeiten besteht, um ein möglichst umfassendes Ansprechen zu erreichen und dadurch den physischen und psychischen Leidensdruck zu lindern sowie die Arbeitsfähigkeit zu erhalten (1, 41, 76). Eine weitere Herausforderung bei Dauertherapien ist die Adhärenz (77), die durch eine orale Darreichungsform positiv beeinflusst werden kann (78).

Unzureichendes Ansprechen

Bei der Behandlung der AS stellen die NSAR inklusive der Coxibe die Mittel der ersten Wahl zur medikamentösen Therapie dar (1). Jedoch erzielten die NSAR nicht bei allen Patienten die gewünschten Effekte. Trotz der insgesamt guten Wirksamkeit der NSAR klagten in einer Querschnittsstudie mehr als 20 % der Patienten über schlecht kontrollierte Schmerzen und 40 % der Patienten wechselten das NSAR aufgrund von mangelnder Wirksamkeit (79).

Die Therapieentscheidung bei unzureichendem Ansprechen wird im Versorgungsalltag patientenindividuell in Abhängigkeit von der Krankheitsmanifestation, dem Versagen auf Vortherapien sowie in Abhängigkeit von der Krankheitsaktivität und Komorbiditäten getroffen (80). Bei unzureichendem Ansprechen auf NSAR stehen mehrere bDMARDs zur Verfügung. Mit diesen lässt sich in vielen Fällen ein Ansprechen erreichen, jedoch erzielt ein substantieller Teil der mit bDMARDs behandelten Patienten keine relevante Besserung des Gesundheitszustandes (81, 82). Bei mangelndem Ansprechen oder Unverträglichkeit sollte das bDMARD gewechselt werden (1). Eine dauerhafte Remission, die auch nach Absetzen der Therapie erhalten bleibt, ist selten (81, 83-85). Risikofaktoren wie Adipositas können die Ansprechraten negativ beeinflussen (86). Aufgrund der interindividuellen Variabilität kann die Arzneimittelwirkung ebenfalls stark zwischen einzelnen Patienten variieren (87). Auch wenn mehrere bDMARDs (TNFi und IL-17-Inhibitoren) zur Behandlung der AS verfügbar sind, besteht bei unzureichendem Ansprechen oder Unverträglichkeit ein Bedarf an weiteren Therapieoptionen. Bei der Anwendung von bDMARDs ist außerdem ein sekundärer Verlust der Wirkung durch die Bildung neutralisierender Antikörper möglich (88, 89). Für das zielgerichtete synthetische „small molecule“ Tofacitinib ist eine solche Immunogenität nicht zu erwarten (90).

Physischer und psychischer Leidensdruck

Die AS ist eine chronische und progressiv fortschreitende Erkrankung (91). Mit der Zeit führt die AS zu Bewegungseinschränkungen und einer erhöhten Steifheit der Wirbelsäule, woraus sich eine Hyperkyphose entwickeln kann, die im schlimmsten Fall darin resultiert, dass ein Verlust der horizontalen Sicht erfolgt, was den Patienten in vielen Bereichen seines Lebens enorm einschränkt (11). Komorbiditäten wie Uveitis, CED und periphere Gelenkentzündungen können den Leidensdruck der Patienten weiter erhöhen (41). Lebensqualität, Alltagsaktivitäten und die soziale Partizipation können von der AS in einem hohen Maß negativ beeinflusst werden (1). Im Beruf ergeben sich bei AS-Patienten erhebliche krankheitsbedingte Fehlzeiten. Ebenso können sich die physischen Einschränkungen nachteilig auf die Ausübung des erlernten Berufs auswirken. Je nach Ausprägung der AS kann die Erkrankung eine hohe sozioökonomische Belastung darstellen (92).

Auch die mentale Gesundheit der AS-Patienten ist durch ein im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung erhöhtes Risiko für Depressionen oder Angststörungen belastet (93). Die Depression ist wahrscheinlich von multifaktorieller Genese. Ursächlich können die schmerzhaften Symptome, die körperlichen Einschränkungen sowie die Fatigue sein. Darüber hinaus wird auch ein Zusammenhang von Depressionen mit der Pathophysiologie der AS, insbesondere mit der Krankheitsaktivität und der Entzündung, vermutet (93).

Adhärenz und Applikation

Die Art der Verabreichung kann für die Adhärenz und somit auch für den Therapieerfolg von entscheidender Bedeutung sein. Innerhalb der Allgemeinbevölkerung leiden 7-22 % der Menschen unter einer Injektionsphobie (94). Deshalb besitzt die orale Applikation einen Vorteil gegenüber der Verabreichung des Medikaments per Injektion oder Infusion. Auch unter Patienten, die im Rahmen chronischer Erkrankungen regelmäßig Injektionen oder Infusionen erhalten, ist die Angst davor verbreitet (95). Nadelphobien können sich negativ auf die Adhärenz auswirken (94). Aus diesem Grund sollte die Art der Applikation und die Bereitschaft des Patienten, sich eine Injektion selbst zu setzen oder eine Infusion setzen zu lassen, mit in die Therapieentscheidung einfließen. In einer Studie, in denen Patienten mit RA zu Applikationswegen befragt worden sind, gaben 56,4 % an, die orale Einnahme von Medikamenten zu bevorzugen (96). Für die befragten Patienten war die Applikationsart eines der wichtigsten Merkmale der Therapie (78, 96). Im Vergleich zu den zur Therapie der AS zugelassenen bDMARDs, welche subkutan (s.c.) oder intravenös (i.v.) verabreicht werden, wird Tofacitinib oral eingenommen (74). Dies kann einen entscheidenden Vorteil für die Therapieadhärenz bedeuten (78, 96).

Deckung des therapeutischen Bedarfs durch Tofacitinib

Tofacitinib kann zur Deckung des oben erläuterten therapeutischen Bedarfs dienen. Mit Tofacitinib wird eine neue Behandlungsoption für erwachsene Patienten mit aktiver AS, die unzureichend auf eine konventionelle Therapie angesprochen haben, eingeführt. Somit werden die verfügbaren Therapieoptionen erweitert, um den patientenindividuellen Bedarf zu decken. Bei unzureichendem Ansprechen auf eine konventionelle Therapie erfolgt die Therapieentscheidung patientenindividuell. Dabei müssen die Krankheitsmanifestation, das Versagen

von Vortherapien, die Krankheitsaktivität und Komorbiditäten (80) sowie persönliche Präferenzen des Patienten, beispielsweise hinsichtlich des Verabreichungsweges, berücksichtigt werden. Tofacitinib ist ein JAK-Inhibitor und wird im Gegensatz zu den bDMARDs oral eingenommen. Die orale Darreichungsform kann Vorteile bezüglich der Adhärenz haben und somit zu einem besseren Ansprechen führen. Mit den bisher verfügbaren Therapieoptionen können aufgrund der interindividuellen Variabilität hinsichtlich des Ansprechens und der Verträglichkeit (87), des Nichtansprechens von NSAR bei einigen Patienten (1), der möglichen Antikörper-Bildung gegen bDMARDs (89), der Unverträglichkeiten (1) und der Nadelphobien (94) nicht alle AS-Patienten ausreichend behandelt werden. Somit stellt der JAK-Inhibitor Tofacitinib eine wichtige weitere Behandlungsoption zur Therapie der AS dar.

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung bzw. der Stadien der Erkrankung in Deutschland an, für die das Arzneimittel laut Fachinformation zugelassen ist. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug (z. B. Inzidenz pro Jahr, Perioden- oder Punktprävalenz jeweils mit Bezugsjahr) an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht bzw. andere Gruppen getrennt gemacht werden. Weiterhin sind Angaben zur Unsicherheit der Schätzung erforderlich. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.

Tofacitinib ist indiziert zur Behandlung erwachsener Patienten mit aktiver AS, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben (74). Für die Ermittlung der Prävalenz und Inzidenz der aktiven AS in Deutschland wird die Routinedatenanalyse der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) aus dem Modul 3A des Nutzendossiers zum Wirkstoff Ixekizumab in der Indikation aktive axSpA herangezogen (97). Die Daten liegen auch dem entsprechenden G-BA-Beschluss zur Zielpopulation zugrunde (98). Im Nutzenbewertungsverfahren zu Upadacitinib im vorliegenden Anwendungsgebiet wurde ebenfalls auf die Herleitung aus dem Ixekizumabverfahren zurückgegriffen, was im Beschluss des G-BA berücksichtigt wurde (99-101). Das hier dargelegte Vorgehen ist in einer eingeschränkten Datenverfügbarkeit zur Prävalenz und Inzidenz der aktiven AS in Deutschland begründet. Sofern aktuellere Daten zu Bevölkerungszahlen und dem Anteil an GKV-versicherten Patienten verfügbar waren, wurden diese der Berechnung zugrunde gelegt.

Prävalenz der AS in Deutschland

Die Berechnung der Prävalenz der AS in Deutschland wird in der Tabelle 3-3 wie folgt hergeleitet:

Tabelle 3-3: Prävalenz der axSpA und der AS in der erwachsenen deutschen Bevölkerung

| Population | Anteil | Anzahl | Quelle |
|--|--------|------------|--------|
| Erwachsene Bevölkerung in Deutschland ^a | 100 % | 69.726.000 | (102) |
| Prävalenz axSpA ^b | 0,34 % | 237.068 | (97) |
| Prävalenz AS | 0,15 % | 104.310 | (103) |

a: Prognose für 2022 basierend auf der 14. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung des Statistischen Bundesamtes, Variante 2: Geburten, Lebenserwartung und Wanderungssaldo moderat (G2L2W2); (102)
b: Die axSpA umfasst die AS (= r-axSpA) und die nr-axSpA.
AS: ankylosierende Spondylitis, axSpA: axiale Spondyloarthritis; nr-axSpA: nicht-röntgenologische axSpA; r-axSpA röntgenologische axiale Spondyloarthritis

Die Prävalenzrate für die axSpA inklusive der AS bezogen auf die deutsche Gesamtbevölkerung wird im Ixekizumab-Nutzendossier in der Indikation axSpA mit 0,34 % beziffert. Diese Daten entstammen dem Beobachtungszeitraum vom 01.01.2018-31.12.2018 (97). Es ist für die folgenden Jahre mit gleichbleibenden Prävalenzraten zu rechnen (97). Daher wird davon ausgegangen, dass der Anteil von 0,34 % auf die Jahre nach 2018 übertragbar ist.

Unter Verwendung einer prognostizierten erwachsenen Wohnbevölkerung in Deutschland von 69.726.000 Personen für das Jahr 2022 (102) entspricht dies einer Population von 237.068 Patienten.

Eine Studie von Braun et al. ergab, dass aus einer Patientenpopulation mit axSpA 56 % der Patienten an einer nr-axSpA und 44 % an einer AS erkrankt waren (103). Diese AS-Prävalenzrate von 44 % wird der Berechnung der AS-Prävalenz in der erwachsenen deutschen Bevölkerung, analog zum Ixekizumab- und zum Upadacitinib-Nutzendossier, zugrunde gelegt und ergibt 104.310 Patienten mit AS. Dies entspricht einer AS-Prävalenzrate innerhalb der erwachsenen Bevölkerung in Deutschland von 0,15 %.

Alters- und geschlechtsspezifische Unterschiede

Im Rahmen der Routinedatenanalyse der GKV aus dem Ixekizumab-Nutzendossier wurde auch eine Stratifizierung der gesamten axSpA-Patientenpopulation nach Alter und Geschlecht durchgeführt (97). Die Ergebnisse sind der Tabelle 3-4 zu entnehmen:

Tabelle 3-4: Stratifizierung der gesamten axSpA-Patientenpopulation nach Alter und Geschlecht

| Alterskategorien | Weiblich | | Männlich | | Gesamt | |
|------------------|---------------------|--------------------------|---------------------|--------------------------|---------------------|-------------|
| | Anzahl ^a | Anteil in % ^b | Anzahl ^a | Anteil in % ^b | Anzahl ^a | Anteil in % |
| 18-19 | 14 | 0,31 | 16 | 0,23 | 30 | 0,26 |
| 20-24 | 55 | 1,21 | 88 | 1,23 | 143 | 1,22 |
| 25-29 | 135 | 2,97 | 232 | 3,25 | 367 | 3,14 |
| 30-34 | 239 | 5,25 | 285 | 3,99 | 524 | 4,48 |
| 35-39 | 306 | 6,72 | 420 | 5,89 | 726 | 6,21 |
| 40-44 | 352 | 7,74 | 437 | 6,12 | 789 | 6,75 |
| 45-49 | 529 | 11,62 | 614 | 8,60 | 1.143 | 9,78 |
| 50-54 | 678 | 14,90 | 942 | 13,20 | 1.620 | 13,86 |
| 55-59 | 593 | 13,03 | 931 | 13,04 | 1.524 | 13,04 |
| 60-64 | 424 | 9,32 | 732 | 10,25 | 1.156 | 9,89 |
| 65-69 | 369 | 8,11 | 677 | 9,48 | 1.046 | 8,95 |
| 70-74 | 266 | 5,84 | 530 | 7,43 | 796 | 6,81 |
| 75-79 | 274 | 6,02 | 687 | 9,63 | 961 | 8,22 |
| 80-84 | 198 | 4,35 | 394 | 5,52 | 592 | 5,06 |
| ≥ 85 | 119 | 2,61 | 153 | 2,14 | 272 | 2,33 |
| Gesamt | 4.551 | 38,93 | 7.138 | 61,07 | 11.689 | 100 |

a: Werte wurden aus der GKV-Routinedatenanalyse des Ixekizumab-Nutzendossiers entnommen; Beobachtungszeitraum: 01.01.2018-31.12.2018
b: Geschlechterbezogene Anteile (Summe Weiblich = 100% und Summe Männlich = 100%)
Quelle: (97)

Aus der Tabelle 3-4 gehen geschlechtsspezifische Unterschiede in der Prävalenz der axSpA hervor. Männer sind mit 61 % deutlich stärker betroffen als Frauen mit 39 %. Diese Daten sind kongruent mit aktueller Literatur zur AS (2). Ein substantieller Teil der Patienten ist zwischen 45 und 64 Jahre alt.

Zur Inzidenz der axSpA bzw. der AS in Deutschland liegen keine geeigneten Daten vor.

Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland innerhalb der nächsten 5 Jahre zu erwarten sind. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.

Für die folgenden Jahre ist mit gleichbleibenden Prävalenzraten zu rechnen (97). Daher werden zur Prognose der AS-Prävalenz für die nächsten 5 Jahre die oben genannten Prävalenzraten zugrunde gelegt, eine Prävalenzrate der axSpA von 0,34 % sowie ein Anteil der AS an der axSpA von 44 % (97, 103). Zur Vorausberechnung der AS-Prävalenz innerhalb der nächsten 5 Jahre in der erwachsenen deutschen Gesamtbevölkerung wurden Daten der Variante V2 (G2L2W2) aus der 14. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung für die Jahre 2022-2027 des Statistischen Bundesamtes herangezogen. Innerhalb der nächsten 5 Jahre wird die Zahl der AS-Patienten voraussichtlich weitestgehend stabil bleiben.

Die Ergebnisse der Vorausberechnung der AS-Prävalenz innerhalb der nächsten 5 Jahre sind in Tabelle 3-5 aufgeführt.

Tabelle 3-5: Vorausberechnung der 1-Jahres-Prävalenz der axSpA und der AS für die nächsten 5 Jahre

| Jahr | Deutsche Gesamtbevölkerung ≥ 18 Jahre^a | Prävalenz erwachsener Patienten mit axSpA^b | Prävalenz erwachsener Patienten mit AS^c |
|-------------|--|--|---|
| 2022 | 69.726.000 | 237.068 | 104.310 |
| 2023 | 69.708.000 | 237.007 | 104.283 |
| 2024 | 69.658.000 | 236.837 | 104.208 |
| 2025 | 69.600.000 | 236.640 | 104.122 |
| 2026 | 69.526.000 | 236.388 | 104.011 |
| 2027 | 69.431.000 | 236.065 | 103.869 |

a: Prognose für 2022 basierend auf der 14. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung des Statistischen Bundesamtes, Variante 2: Geburten, Lebenserwartung und Wanderungssaldo moderat (G2L2W2); (102)
b: Berechnet basierend auf der Prävalenzrate von 0,34 % der GKV-Routinedatenanalyse des Ixekizumab-Nutzendossiers (97).
c: Berechnet basierend auf einem Anteil von 44 % AS-Patienten innerhalb der axSpA (103).
AS: ankylosierende Spondylitis, axSpA: axiale Spondyloarthritis

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-6 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel ggf. an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu.

Generell sollen für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV Kennzahlen der Gesetzlichen Krankenversicherung basierend auf amtlichen Mitgliederstatistiken verwendet werden (www.bundesgesundheitsministerium.de).

Tabelle 3-6: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel) | Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit) | Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit) |
|--|---|---|
| Tofacitinib | bDMARD-naive Patienten mit AS (Teilpopulation 1) | |
| | 12.172 | 10.726 |
| | bDMARD-erfahrene Patienten mit AS (Teilpopulation 2) | |
| | 6.955 | 6.129 |
| AS: Ankylosierende Spondylitis, bDMARD: biologisches krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum (<i>biological disease-modifying antirheumatic drug</i>), GKV: Gesetzliche Krankenversicherung | | |

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-6 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind darzustellen und zu begründen. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Machen Sie auch Angaben zur Unsicherheit, z. B. Angabe einer Spanne.

Tofacitinib ist indiziert zur Behandlung erwachsener Patienten mit aktiver AS, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben (74). Diese Zielpopulation wird entsprechend der zVT-Festsetzung (siehe Abschnitt 3.1) in 2 Teilpopulationen differenziert (Tabelle 3-6). Die Anteilswerte für die AS-Patienten in den Teilpopulationen 1 und 2 wurden der Literatur entnommen (104, 105). Für die Ermittlung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation wurde – wie für die Berechnung der Prävalenz – auf die Herleitung der Prävalenz aus den Verfahren zu Ixekizumab (97), auf das vom G-BA beauftragte Addendum während des Ixekizumab-Verfahrens (106) und auf das kürzlich abgeschlossene Verfahren zu Upadacitinib zurückgegriffen (99). Der G-BA hat in beiden Verfahren die Herleitung der Patientenzahlen berücksichtigt (98, 101).

In der folgenden Tabelle 3-7 wird die Anzahl der Patienten in der Zielpopulation sowie in den Teilpopulationen 1 und 2 hergeleitet:

Tabelle 3-7: Herleitung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation sowie in den Teilpopulationen 1 und 2

| Population | Anteile | Anzahl in der Gesamtbevölkerung | Anzahl in der GKV-Population | Quellen |
|---|---------|---------------------------------|------------------------------|------------|
| erwachsene Patienten mit AS | | 104.310 | 91.915 | (97) |
| erwachsene Patienten mit aktiver AS unter bDMARD-Therapie | 16,67 % | 17.388 | 15.322 | (97) |
| bDMARD-naive Patienten mit AS (Teilpopulation 1) | 70 % | 12.172 | 10.726 | (104, 105) |
| bDMARD-erfahrene Patienten mit AS (Teilpopulation 2) | 40 % | 6.955 | 6.129 | (104, 105) |

AS: Ankylosierende Spondylitis, bDMARD: biologisches krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum (*biological disease-modifying antirheumatic drug*), GKV: Gesetzliche Krankenversicherung

Zur Herleitung der Prävalenz der AS-Patientenpopulation wurde eine Prävalenzrate der axSpA von 0,34 % und innerhalb derer eine AS-Rate von 44 %, analog zum Ixekizumab-Nutzendossier, zugrunde gelegt (97, 103). Unter Verwendung einer prognostizierten erwachsenen Wohnbevölkerung in Deutschland von 69.726.000 Personen für das Jahr 2022 (102) entspricht dies einer Zahl von 104.310 Patienten in Deutschland (siehe auch Abschnitt 3.2.3).

Um den Anteil der in der GKV versicherten Patienten zu ermitteln, werden die aktuellsten verfügbaren offiziellen Zahlen herangezogen; der Anteil der GKV-Patienten berechnet sich aus dem Quotienten der Anzahl der GKV-Versicherten (107) und der deutschen Gesamtbevölkerung im Jahr 2020 (108) und beträgt 88,1 % (109). Bei einer Anzahl von 104.310 erwachsenen AS-Patienten in der Gesamtbevölkerung ergeben sich somit 91.915 AS-Patienten in der GKV-Population.

Die Prävalenzen innerhalb der Ziel- bzw. der Teilpopulationen 1 und 2 werden wie folgt in 2 Schritten dargestellt:

1. Schritt: Anzahl Patienten in der gesamten Zielpopulation
2. Schritt: Anzahl Patienten in:
 - Teilpopulation 1 (bDMARD-naive Patienten mit AS)
 - Teilpopulation 2 (bDMARD-erfahrene Patienten mit AS)

Die Herleitung folgt der vom G-BA in den Nutzenbewertungsverfahren zu Ixekizumab und Upadacitinib akzeptierten Vorgehensweise (110, 111). In einer orientierenden Literaturrecherche konnten keine aktuelleren Daten identifiziert werden. Die Patientenzahlen weichen geringfügig von den Werten in den Beschlüssen des G-BA zu Ixekizumab und Upadacitinib ab, weil im vorliegenden Dossier für die Bevölkerung in Deutschland die prognostizierten Werte für das Bewertungsjahr 2022 verwendet werden und der GKV-Anteil anhand der aktuellsten offiziellen Daten (2020) bestimmt wird.

1. Schritt: Anzahl Patienten in der gesamten Zielpopulation

Zur Ermittlung der Patientenzahl in der Zielpopulation, also der erwachsenen Patienten mit einer aktiven AS, die unzureichend auf eine konventionelle Therapie angesprochen haben, wird gemäß der im Ixekizumab-Nutzendossier dargestellten GKV-Routinedatenanalyse ein Anteil von 16,67 % dieser Population innerhalb der AS zugrunde gelegt. Dieser Anteil ergibt sich gemäß der GKV-Routinedatenanalyse aus der Anzahl von erwachsenen Patienten mit aktiver axSpA, die eine bDMARD-Therapie erhalten (97). Somit gehören der Zielpopulation für das zu bewertende Arzneimittel Tofacitinib 17.388 Patienten an, davon sind 15.322 Patienten in der GKV versichert. Der Wert für die Zielpopulation ist tendenziell unterschätzt, da nur Patienten berücksichtigt werden, die bereits auf bDMARDs umgestellt worden sind, nicht jedoch Patienten, die aufgrund mangelnden Ansprechens auf NSAR oder einer Unverträglichkeit kurz vor einer Umstellung stehen (97, 100, 106, 112). Die hier abgebildeten Patienten sind im Sinne einer Mindestanzahl zu verstehen, eine Obergrenze lässt sich auf Basis der verfügbaren Angaben zum jetzigen Zeitpunkt nicht definieren. Eine weitere Unsicherheit ergibt sich dadurch, dass in der Routinedatenanalyse Patienten unberücksichtigt blieben, die ihre 1. Diagnose im Jahr 2018 und die 2. Diagnose im Folgejahr erhielten (97, 99, 100, 106, 112). In den Beschlüssen des G-BA zu Ixekizumab und Upadacitinib wurde die Herangehensweise akzeptiert (110, 111).

2. Schritt: Prävalenz in den Teilpopulationen 1 und 2

Aus der Fachliteratur und dem Ixekizumab-Nutzendossier ist zu entnehmen, dass ein Anteil von 60-70 % der axSpA-Patienten auf eine bDMARD-Therapie anspricht (97, 104, 105). Dies entspricht Teilpopulation 1, der AS-Patienten angehören, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben und für die laut aktueller S3-Leitlinie eine bDMARD-Therapie indiziert ist (1). Zur Ermittlung der Prävalenz in der Teilpopulation 1 wird ein Anteil von 70 % zugrunde gelegt, da das IQWiG die untere Grenze von 60 % der Prävalenz aus dem Ixekizumab-Nutzendossier als unterschätzt beurteilt (112). Somit ergibt sich für die Teilpopulation 1 eine Patientenzahl von 12.172, davon fallen 10.726 Patienten in die GKV-Population.

Wie für die Teilpopulation 1 beschrieben ist der Literatur zu entnehmen, dass ein Anteil von 60-70 % der axSpA-Patienten auf eine bDMARD-Therapie anspricht (97, 104, 105). Im Umkehrschluss sprechen 30-40 % der axSpA-Patienten nur ungenügend auf eine bDMARD-Therapie an. Diese Rate wird analog zum Ixekizumab-Nutzendossier operationalisiert und auf

die Teilpopulation 2 des hier zu bewertenden Arzneimittels übertragen. Die Teilpopulation 2 umfasst erwachsene Patienten, die auf eine vorhergehende Therapie mit bDMARDs unzureichend angesprochen haben oder bei denen eine Unverträglichkeit gegenüber dieser vorliegt. Zur Ermittlung der Prävalenz in der Teilpopulation 2 wird ein Anteil von 40 % zugrunde gelegt, da das IQWiG die untere Grenze von 30 % der Prävalenz aus dem Ixekizumab-Nutzendossier als unterschätzt beurteilt (112). Somit ergibt sich für die Teilpopulation 2 eine Patientenzahl von 6.955, davon fallen 6.129 Patienten in die GKV-Population.

Die Werte sind tendenziell unterschätzt (97, 99, 100, 106, 112). Die hier abgebildeten Patientenzahlen sind daher im Sinne einer Mindestanzahl zu verstehen, eine Obergrenze lässt sich auf Basis der verfügbaren Angaben zum jetzigen Zeitpunkt nicht definieren. Im Beschluss des G-BA zu Ixekizumab und Upadacitinib wurde die Herangehensweise akzeptiert (110, 111).

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-8 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie ggf. zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-8: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel) | Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen | Ausmaß des Zusatznutzens | Anzahl der Patienten in der GKV |
|---|--|---------------------------|---------------------------------|
| Tofacitinib | Erwachsene Patienten, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben (Teilpopulation 1) | Zusatznutzen nicht belegt | 10.726 |
| | Erwachsene Patienten, die auf eine vorhergehende Therapie mit bDMARDs unzureichend angesprochen haben oder bei denen eine Unverträglichkeit gegenüber dieser vorliegt (Teilpopulation 2) | Zusatznutzen nicht belegt | 6.129 |
| AS: Ankylosierende Spondylitis, bDMARD: biologisches krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum (<i>biological disease-modifying antirheumatic drug</i>), GKV: gesetzliche Krankenversicherung | | | |

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-8 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Die Angaben in Tabelle 3-8 ergeben sich direkt aus der vorstehenden Ableitung der Patientenzahl im Abschnitt 3.2.4.

3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Sollten keine offiziellen Quellen verfügbar sein, sind umfassende Informationen zum methodischen Vorgehen bei der Datengewinnung und Auswertung erforderlich (u. a. Konkretisierung der Fragestellung, Operationalisierungen, Beschreibung der Datenbasis [u. a. Umfang und Ursprung der Datenbasis, Erhebungsjahr/e, Ein- und Ausschlusskriterien], Patientenrekrutierung, Methode der Datenauswertung, Repräsentativität), die eine Beurteilung der Qualität und Repräsentativität der epidemiologischen Informationen erlauben. Bitte orientieren Sie sich im Falle einer Sekundärdatenanalyse an den aktuellen Fassungen der Leitlinien Gute Praxis Sekundärdatenanalyse und Guter Epidemiologischer Praxis sowie an STROSA, dem Berichtsformat für Sekundärdatenanalysen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Zur Darstellung der für die Erkrankung relevanten Aspekte wurden Leitlinien, Fachliteratur und Übersichtsarbeiten zur Diagnostik, dem Erkrankungsverlauf und der Therapie der AS sowie Originalpublikationen aus orientierenden Recherchen in der Datenbank PubMed zu einzelnen Fragestellungen herangezogen.

Für die Darstellung der epidemiologischen Daten und zur Herleitung der Patientenzahl in der Zielpopulation diente die Routinedatenanalyse der GKV aus dem Modul 3A des Nutzendossiers zum Wirkstoff Ixekizumab in der Indikation aktive axSpA (97). Da die Herleitung der Patientenzahl in der Zielpopulation analog zum Vorgehen im Ixekizumab-Nutzendossier erfolgte, wurden die hier verwendeten Originalpublikationen ebenfalls zugrunde gelegt.

3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.2 bis 3.2.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie e. V. Langfassung zur S3-Leitlinie: Axiale Spondyloarthritis inklusive Morbus Bechterew und Frühformen, Version 2019. 2019. Verfügbar unter: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/060-003l_S3_Axiale-Spondyloarthritis-Morbus-Bechterew-Fruehformen-2019-10.pdf. [Zugriff am: 23.02.2021].
2. Zhu W, He X, Cheng K, Zhang L, Chen D, Wang X, et al. Ankylosing spondylitis: etiology, pathogenesis, and treatments. *Bone research*. 2019;7:22.
3. Rudwaleit M. Spondyloarthritiden. *Der Internist*. 2017;58(7):687-701.
4. Rudwaleit M, Landewé R, van der Heijde D, Listing J, Brandt J, Braun J, et al. The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part I): classification of paper patients by expert opinion including uncertainty appraisal. *Annals of the rheumatic diseases*. 2009;68(6):770-6.
5. Sieper J, Rudwaleit M, Baraliakos X, Brandt J, Braun J, Burgos-Vargas R, et al. The Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS) handbook: a guide to assess spondyloarthritis. *Annals of the rheumatic diseases*. 2009;68 Suppl 2:ii1-44.
6. Braun J, Sieper J. Ankylosing spondylitis. *Lancet (London, England)*. 2007;369(9570):1379–90.
7. Braun J, Schwarting A, Hammel L, Legeler C, Wimmer P, Färber L, et al. [Medical care situation of patients with ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis in Germany : Medical care situation of patients with spondyloarthritis (SpA): ankylosing spondylitis (AS) and psoriatic arthritis (PsA) from the perspective of rheumatologists in private practice and hospitals in Germany-Results of the research project "SpA Loop-Life of Outpatients"]. *Z Rheumatol*. 2019;78(4):372-81.
8. Rezaïmanesh A, Abdolmaleki M, Abdolmohammadi K, Aghaei H, Pakdel FD, Fatahi Y, et al. Immune cells involved in the pathogenesis of ankylosing spondylitis. *Biomedicine & pharmacotherapy*. 2018;100:198–204.
9. Simone D, Al Mossawi MH, Bowness P. Progress in our understanding of the pathogenesis of ankylosing spondylitis. *Rheumatology (Oxford, England)*. 2018;57(suppl_6):vi4-vi9.
10. Tam L-S, Gu J, Yu D. Pathogenesis of ankylosing spondylitis. *Nat Rev Rheumatol*. 2010;6(7):399–405.
11. Rehart S, Kerschbaumer F, Braun J, Sieper J. Moderne Behandlung des Morbus Bechterew. *Der Orthopäde*. 2007;36(10):963-72; quiz 73-4.
12. Rudwaleit M, Haibel H, Baraliakos X, Listing J, Märker-Hermann E, Zeidler H, et al. The early disease stage in axial spondylarthritis: results from the German Spondyloarthritis Inception Cohort. *Arthritis and rheumatism*. 2009;60(3):717-27.
13. Przepiera-Będzak H, Fischer K, Brzosko M. Serum IL-6 and IL-23 Levels and Their Correlation with Angiogenic Cytokines and Disease Activity in Ankylosing Spondylitis, Psoriatic Arthritis, and SAPHO Syndrome. *Mediators of inflammation*. 2015;2015:785705.
14. Sherlock JP, Cua DJ. Interleukin-23: a promising therapeutic target in seronegative spondyloarthropathy. *Current opinion in pharmacology*. 2013;13(3):445-8.

15. Liu W, Wu YH, Zhang L, Liu XY, Xue B, Wang Y, et al. Elevated serum levels of IL-6 and IL-17 may associate with the development of ankylosing spondylitis. *International journal of clinical and experimental medicine*. 2015;8(10):17362-76.
16. Novartis Europharm Limited. Fachinformation Cosentyx 150 mg / -300 mg Injektionslösung. Stand Dezember 2020. 2020.
17. Eli Lilly Nederland B. V. Fachinformation Taltz. Stand Dezember 2020.
18. De Vos M, Cuvelier C, Mielants H, Veys E, Barbier F, Elewaut A. Ileocolonoscopy in seronegative spondylarthropathy. *Gastroenterology*. 1989;96(2 Pt 1):339-44.
19. Gracey E, Burssens A, Cambré I, Schett G, Lories R, McInnes IB, et al. Tendon and ligament mechanical loading in the pathogenesis of inflammatory arthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2020;16(4):193-207.
20. Rusman T, van Bentum RE, van der Horst-Bruinsma IE. Sex and gender differences in axial spondyloarthritis: myths and truths. *Rheumatology*. 2020;59(Supplement_4):iv38-iv46.
21. Jimenez-Balderas FJ, Tapia-Serrano R, Madero-Cervera JI, Murrieta S, Mintz G. Ovarian function studies in active ankylosing spondylitis in women. Clinical response to estrogen therapy. *The Journal of rheumatology*. 1990;17(4):497-502.
22. Gooren LJ, Giltay EJ, van Schaardenburg D, Dijkmans BA. Gonadal and adrenal sex steroids in ankylosing spondylitis. *Rheumatic diseases clinics of North America*. 2000;26(4):969-87.
23. Sieper J, Braun J, Rudwaleit M, Boonen A, Zink A. Ankylosing spondylitis: an overview. *Annals of the rheumatic diseases*. 2002;61(suppl 3):iii8.
24. Li T, Zhou L, Zhao H, Song J, Wang X, Liu S, et al. Fatigue in Ankylosing Spondylitis Is Associated With Psychological Factors and Brain Gray Matter. *Frontiers in medicine*. 2019;6:271.
25. Boonen A, van der Linden SM. The burden of ankylosing spondylitis. *The Journal of rheumatology Supplement*. 2006;78:4-11.
26. Braun J, Pincus T. Mortality, course of disease and prognosis of patients with ankylosing spondylitis. *Clinical and experimental rheumatology*. 2002;20(6 Suppl 28):S16-22.
27. Cakar E, Taskaynatan MA, Dincer U, Kiralp MZ, Durmus O, Ozgül A. Work disability in ankylosing spondylitis: differences among working and work-disabled patients. *Clinical rheumatology*. 2009;28(11):1309-14.
28. Nikiphorou E, Ramiro S. Work Disability in Axial Spondyloarthritis. *Current rheumatology reports*. 2020;22(9):55.
29. Webers C, Ramiro S, Landewé R, van der Heijde D, van den Bosch F, Dougados M, et al. Sick leave and its predictors in ankylosing spondylitis: long-term results from the Outcome in Ankylosing Spondylitis International Study. *RMD open*. 2018;4(2):e000766.
30. Boonen A, Chorus A, Miedema H, van der Heijde D, van der Tempel H, van der Linden S. Employment, work disability, and work days lost in patients with ankylosing spondylitis: a cross sectional study of Dutch patients. *Annals of the rheumatic diseases*. 2001;60(4):353-8.
31. Moltó A, Etcheto A, van der Heijde D, Landewé R, van den Bosch F, Bautista Molano W, et al. Prevalence of comorbidities and evaluation of their screening in spondyloarthritis: results of the international cross-sectional ASAS-COMOSPA study. *Annals of the rheumatic diseases*. 2016;75(6):1016-23.
32. Meesters JJ, Bremander A, Bergman S, Petersson IF, Turkiewicz A, Englund M. The risk for depression in patients with ankylosing spondylitis: a population-based cohort study. *Arthritis research & therapy*. 2014;16(5):418.
33. Guillot X, Prati C, Wendling D. Vitamin D and spondyloarthritis. *Expert review of clinical immunology*. 2014;10(12):1581-9.

34. Guła Z, Kopczyńska A, Hańska K, Słomski M, Nowakowski J, Kwaśny-Krochin B, et al. Vitamin D serum concentration is not related to the activity of spondyloarthritis - preliminary study. *Reumatologia*. 2018;56(6):388-91.
35. Macfarlane GJ, Barnish MS, Pathan E, Martin KR, Haywood KL, Siebert S, et al. Co-Occurrence and Characteristics of Patients With Axial Spondyloarthritis Who Meet Criteria for Fibromyalgia: Results From a UK National Register. *Arthritis & rheumatology (Hoboken, NJ)*. 2017;69(11):2144-50.
36. Dhakad U, Singh BP, Das SK, Wakhlu A, Kumar P, Srivastava D, et al. Sexual dysfunctions and lower urinary tract symptoms in ankylosing spondylitis. *International journal of rheumatic diseases*. 2015;18(8):866-72.
37. Baraliakos X, Listing J, Rudwaleit M, Sieper J, Braun J. The relationship between inflammation and new bone formation in patients with ankylosing spondylitis. *Arthritis research & therapy*. 2008;10(5):R104.
38. Chiowchanwisawakit P, Lambert RG, Conner-Spady B, Maksymowych WP. Focal fat lesions at vertebral corners on magnetic resonance imaging predict the development of new syndesmophytes in ankylosing spondylitis. *Arthritis and rheumatism*. 2011;63(8):2215-25.
39. Maksymowych WP, Chiowchanwisawakit P, Clare T, Pedersen SJ, Østergaard M, Lambert RG. Inflammatory lesions of the spine on magnetic resonance imaging predict the development of new syndesmophytes in ankylosing spondylitis: evidence of a relationship between inflammation and new bone formation. *Arthritis and rheumatism*. 2009;60(1):93-102.
40. Burgos-Varga R, Wei JC, Rahman MU, Akkoc N, Haq SA, Hammoudeh M, et al. The prevalence and clinical characteristics of nonradiographic axial spondyloarthritis among patients with inflammatory back pain in rheumatology practices: a multinational, multicenter study. *Arthritis research & therapy*. 2016;18(1):132.
41. Deodhar A, Strand V, Conaghan PG, Sullivan E, Blackburn S, Tian H, et al. Unmet needs in ankylosing spondylitis patients receiving tumour necrosis factor inhibitor therapy; results from a large multinational real-world study. *BMC rheumatology*. 2020;4:19.
42. Deodhar A, Mease PJ, Reveille JD, Curtis JR, Chen S, Malhotra K, et al. Frequency of Axial Spondyloarthritis Diagnosis Among Patients Seen by US Rheumatologists for Evaluation of Chronic Back Pain. *Arthritis & rheumatology (Hoboken, NJ)*. 2016;68(7):1669-76.
43. Akgul O, Ozgocmen S. Classification criteria for spondyloarthropathies. *World journal of orthopedics*. 2011;2(12):107-15.
44. Almodóvar R, Font P, Zarco-Montejo P, Collantes E, Mulero J, Gratacós J, et al. Phenotypic differences between familial versus sporadic ankylosing spondylitis: a cross-sectional Spanish registry of spondyloarthropathies (REGISPONSER). *Clinical and experimental rheumatology*. 2011;29(5):822-7.
45. Rusman T, van Vollenhoven RF, van der Horst-Bruinsma IE. Gender Differences in Axial Spondyloarthritis: Women Are Not So Lucky. *Current rheumatology reports*. 2018;20(6):35.
46. Wang R, Bathon JM, Ward MM. Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs as Potential Disease-Modifying Medications in Axial Spondyloarthritis. *Arthritis & rheumatology (Hoboken, NJ)*. 2020;72(4):518-28.
47. Baraliakos X, Listing J, Rudwaleit M, Haibel H, Brandt J, Sieper J, et al. Progression of radiographic damage in patients with ankylosing spondylitis: defining the central role of syndesmophytes. *Annals of the rheumatic diseases*. 2007;66(7):910-5.
48. van der Linden S, Valkenburg HA, Cats A. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. A proposal for modification of the New York criteria. *Arthritis and rheumatism*. 1984;27(4):361-8.

49. Donnelly S, Doyle DV, Denton A, Rolfe I, McCloskey EV, Spector TD. Bone mineral density and vertebral compression fracture rates in ankylosing spondylitis. *Annals of the rheumatic diseases*. 1994;53(2):117-21.
50. Deminger A, Klingberg E, Lorentzon M, Geijer M, Göthlin J, Hedberg M, et al. Which measuring site in ankylosing spondylitis is best to detect bone loss and what predicts the decline: results from a 5-year prospective study. *Arthritis research & therapy*. 2017;19(1):273.
51. Baraliakos X, Hermann KG, Landewé R, Listing J, Golder W, Brandt J, et al. Assessment of acute spinal inflammation in patients with ankylosing spondylitis by magnetic resonance imaging: a comparison between contrast enhanced T1 and short tau inversion recovery (STIR) sequences. *Annals of the rheumatic diseases*. 2005;64(8):1141-4.
52. Rudwaleit M, Jurik AG, Hermann KG, Landewé R, van der Heijde D, Baraliakos X, et al. Defining active sacroiliitis on magnetic resonance imaging (MRI) for classification of axial spondyloarthritis: a consensual approach by the ASAS/OMERACT MRI group. *Annals of the rheumatic diseases*. 2009;68(10):1520-7.
53. Althoff DmCE. Habilitationsschrift - Ganzkörper-MRT und interventionell-radiologische Therapie von Patienten mit Spondyloarthritis. 2017. Verfügbar unter: https://refubium.fu-berlin.de/bitstream/handle/fub188/6240/Habil_C.Althoff.pdf?sequence=1&isAllowed=y. [Zugriff am: 05.07.2021].
54. Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewé R, Akkoc N, Brandt J, Chou CT, et al. The Assessment of SpondyloArthritis International Society classification criteria for peripheral spondyloarthritis and for spondyloarthritis in general. *Annals of the rheumatic diseases*. 2011;70(1):25-31.
55. Smolen JS, Schöls M, Braun J, Dougados M, FitzGerald O, Gladman DD, et al. Treating axial spondyloarthritis and peripheral spondyloarthritis, especially psoriatic arthritis, to target: 2017 update of recommendations by an international task force. *Annals of the rheumatic diseases*. 2018;77(1):3-17.
56. van der Heijde D, Baraliakos X, Gensler LS, Maksymowych WP, Tseluyko V, Nadashkevich O, et al. Efficacy and safety of filgotinib, a selective Janus kinase 1 inhibitor, in patients with active ankylosing spondylitis (TORTUGA): results from a randomised, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet (London, England)*. 2018;392(10162):2378-87.
57. Sieper J, Lenaerts J, Wollenhaupt J, Rudwaleit M, Mazurov VI, Myasoutova L, et al. Efficacy and safety of infliximab plus naproxen versus naproxen alone in patients with early, active axial spondyloarthritis: results from the double-blind, placebo-controlled INFAST study, Part 1. *Annals of the rheumatic diseases*. 2014;73(1):101-7.
58. Song IH, Heldmann F, Rudwaleit M, Listing J, Appel H, Braun J, et al. Different response to rituximab in tumor necrosis factor blocker-naïve patients with active ankylosing spondylitis and in patients in whom tumor necrosis factor blockers have failed: a twenty-four-week clinical trial. *Arthritis and rheumatism*. 2010;62(5):1290-7.
59. Baraliakos X, Kivitz AJ, Deodhar AA, Braun J, Wei JC, Delicha EM, et al. Long-term effects of interleukin-17A inhibition with secukinumab in active ankylosing spondylitis: 3-year efficacy and safety results from an extension of the Phase 3 MEASURE 1 trial. *Clinical and experimental rheumatology*. 2018;36(1):50-5.
60. van der Heijde D, Ramiro S, Landewé R, Baraliakos X, van den Bosch F, Sepriano A, et al. 2016 update of the ASAS-EULAR management recommendations for axial spondyloarthritis. *Annals of the rheumatic diseases*. 2017;76(6):978.

61. Zochling J, van der Heijde D, Burgos-Vargas R, Collantes E, Davis JC, Jr., Dijkmans B, et al. ASAS/EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis. *Annals of the rheumatic diseases*. 2006;65(4):442-52.
62. van der Heijde D, Baraf HSB, Ramos-Remus C, Calin A, Weaver AL, Schiff M, et al. Evaluation of the efficacy of etoricoxib in ankylosing spondylitis: results of a fifty-two-week, randomized, controlled study. *Arthritis and rheumatism*. 2005;52(4):1205–15.
63. Sieper J, Klopsch T, Richter M, Kapelle A, Rudwaleit M, Schwank S, et al. Comparison of two different dosages of celecoxib with diclofenac for the treatment of active ankylosing spondylitis: results of a 12-week randomised, double-blind, controlled study. *Annals of the rheumatic diseases*. 2008;67(3):323–9.
64. acis Arzneimittel GmbH. Fachinformation Prednison acis. Stand August 2020.
65. mibe GmbH Arzneimittel. Fachinformation Prednisolon JENAPHARM. Stand Mai 2020.
66. Dermapharm AG. Fachinformation Volon 4/8/16 mg. Stand September 2019. 2019.
67. medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH. Fachinformation Sulfasalazin medac 500 mg magensaftresistente Filmtabletten. Stand Oktober 2019.
68. Pfizer Europe MA EEIG. Fachinformation Enbrel® 25 mg / 50 mg Injektionslösung in Fertigspritze. Stand September 2020.
69. Janssen Biologics B.V. Fachinformation Simponi 100 mg Injektionslösung. Stand Oktober 2020.
70. Pfizer Europe MA EEIG. Fachinformation Inflectra™ 100 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand September 2020.
71. Amgen Europe B.V. Fachinformation AMGEVITA 20 mg/40 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze. Stand Februar 2020.
72. UCB Pharma S.A. Fachinformation für Cimzia 200 mg Injektionslösung in einem Fertigpen. Stand Juli 2020.
73. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. Fachinformation RINVOQ 15 mg Retardtabletten. Stand Januar 2021.
74. Pfizer Europe MA EEIG. Fachinformation XELJANZ® 5 mg / 10 mg Filmtabletten. Stand November 2021.
75. Deodhar A, Sliwinska-Stanczyk P, Xu H, Baraliakos X, Gensler LS, Fleishaker D, et al. Tofacitinib for the treatment of ankylosing spondylitis: a phase III, randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Annals of the rheumatic diseases*. 2021.
76. Strand V, Singh JA. Patient Burden of Axial Spondyloarthritis. *Journal of clinical rheumatology : practical reports on rheumatic & musculoskeletal diseases*. 2017;23(7):383-91.
77. Danielson E, Melin-Johansson C, Modanloo M. Adherence to Treatment in Patients with Chronic Diseases: From Alertness to Persistence. *International journal of community based nursing and midwifery*. 2019;7(4):248-57.
78. Alten R, Kruger K, Rellecke J, Schiffner-Rohe J, Behmer O, Schiffhorst G, et al. Examining patient preferences in the treatment of rheumatoid arthritis using a discrete-choice approach. *Patient preference and adherence*. 2016;10:2217-28.
79. Zochling J, Bohl-Bühler MH, Baraliakos X, Feldtkeller E, Braun J. Nonsteroidal anti-inflammatory drug use in ankylosing spondylitis--a population-based survey. *Clinical rheumatology*. 2006;25(6):794-800.
80. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV - Beratungsanforderung 2021-B-096 - Tofacitinib zur Behandlung der aktiven ankylosierenden Spondylitis. 2021.

81. Sepriano A, Regel A, van der Heijde D, Braun J, Baraliakos X, Landewé R, et al. Efficacy and safety of biological and targeted-synthetic DMARDs: a systematic literature review informing the 2016 update of the ASAS/EULAR recommendations for the management of axial spondyloarthritis. *RMD open*. 2017;3(1):e000396.
82. Navarro-Compán V, Plasencia-Rodríguez C, de Miguel E, Diaz Del Campo P, Balsa A, Gratacós J. Switching biological disease-modifying antirheumatic drugs in patients with axial spondyloarthritis: results from a systematic literature review. *RMD open*. 2017;3(2):e000524.
83. Song IH, Althoff CE, Haibel H, Hermann KG, Poddubnyy D, Listing J, et al. Frequency and duration of drug-free remission after 1 year of treatment with etanercept versus sulfasalazine in early axial spondyloarthritis: 2 year data of the ESTHER trial. *Annals of the rheumatic diseases*. 2012;71(7):1212-5.
84. Landewé R, Sieper J, Mease P, Inman RD, Lambert RG, Deodhar A, et al. Efficacy and safety of continuing versus withdrawing adalimumab therapy in maintaining remission in patients with non-radiographic axial spondyloarthritis (ABILITY-3): a multicentre, randomised, double-blind study. *Lancet (London, England)*. 2018;392(10142):134-44.
85. Baraliakos X, Listing J, Rudwaleit M, Brandt J, Alten R, Burmester G, et al. Safety and efficacy of readministration of infliximab after longterm continuous therapy and withdrawal in patients with ankylosing spondylitis. *The Journal of rheumatology*. 2007;34(3):510-5.
86. Micheroli R, Hebeisen M, Wildi LM, Exer P, Tamborrini G, Bernhard J, et al. Impact of obesity on the response to tumor necrosis factor inhibitors in axial spondyloarthritis. *Arthritis research & therapy*. 2017;19(1):164.
87. Turner RM, Park BK, Pirmohamed M. Parsing interindividual drug variability: an emerging role for systems pharmacology. *Wiley interdisciplinary reviews Systems biology and medicine*. 2015;7(4):221-41.
88. Atzeni F, Sarzi-Puttini P. Autoantibody production in patients treated with anti-TNF-alpha. *Expert Rev Clin Immunol*. 2008;4(2):275-80.
89. Alawadhi A, Alawneh K, Alzahrani ZA. The effect of neutralizing antibodies on the sustainable efficacy of biologic therapies: what's in it for African and Middle Eastern rheumatologists. *Clinical rheumatology*. 2012;31(9):1281-7.
90. Fragoulis GE, McInnes IB, Siebert S. JAK-inhibitors. New players in the field of immune-mediated diseases, beyond rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford, England)*. 2019;58(Suppl 1):i43-i54.
91. Salvadorini G, Bandinelli F, Delle Sedie A, Riente L, Candelieri A, Generini S, et al. Ankylosing spondylitis: how diagnostic and therapeutic delay have changed over the last six decades. *Clinical and experimental rheumatology*. 2012;30(4):561-5.
92. Boonen A, Brinkhuizen T, Landewé R, van der Heijde D, Severens JL. Impact of ankylosing spondylitis on sick leave, presenteeism and unpaid productivity, and estimation of the societal cost. *Annals of the rheumatic diseases*. 2010;69(6):1123-8.
93. Webers C, Vanhoof L, Leue C, Boonen A, Köhler S. Depression in ankylosing spondylitis and the role of disease-related and contextual factors: a cross-sectional study. *Arthritis research & therapy*. 2019;21(1):215.
94. Cox D, Mohr DC. Managing difficulties with adherence to injectable medications due to blood, injection, and injury phobia and self-injection anxiety. *American Journal of Drug Delivery*. 2003;1(3):215-21.
95. McLenon J, Rogers MAM. The fear of needles: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Advanced Nursing*. 2019;75(1):30-42.

96. Louder AM, Singh A, Saverno K, Cappelleri JC, Aten AJ, Koenig AS, et al. Patient Preferences Regarding Rheumatoid Arthritis Therapies: A Conjoint Analysis. *Am Health Drug Benefits*. 2016;9(2):84-93.
97. Lilly Deutschland GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Ixekizumab (Taltz®) - Modul 3 A - Aktive axiale Spondyloarthritis. 2020. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3884/2020-07-23_Modul3A_Ixekizumab.pdf. [Zugriff am: 08.07.2021].
98. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Ixekizumab (neues Anwendungsgebiet: Axiale Spondyloarthritis). 2021. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4668/2021-01-21_AM-RL-XII_Ixekizumab_D-569_BAnz.pdf. [Zugriff am: 08.07.2021].
99. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Upadacitinib (RINVOQ®) - Modul 3 B - Zur Behandlung der aktiven ankylosierenden Spondylitis (AS) bei erwachsenen Patienten, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben. 2021. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4436/2021-01-29_Modul3B_Upadacitinib.pdf. [Zugriff am: 15.07.2021].
100. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG-Berichte – Nr. 1099: Upadacitinib (ankylosierende Spondylitis) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. 2021.
101. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Upadacitinib (neues Anwendungsgebiet: ankylosierende Spondylitis). 2021. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4921/2021-07-15_AM-RL-XII_Upadacitinib_D-639.pdf. [Zugriff am: 15.07.2021].
102. Statistisches Bundesamt. Vorausberechneter Bevölkerungsstand in Deutschland. DESTATIS-Datenbankabfrage. 12421-0002, Vorausberechneter Bevölkerungsstand: Deutschland, Stichtag, Varianten der Bevölkerungsvorausberechnung, Geschlecht, Altersjahre; Variante 2: Geburten, Lebenserwartung und Wanderungssaldo moderat (G2L2W2). Verfügbar unter: <https://www-genesis.destatis.de/genesis/online>. [Zugriff am: 14.07.2021].
103. Braun J, Mosch T, Fischer I, Kiltz U. Identifikation von Patienten mit axialer Spondyloarthritis in der Primärversorgung (AWAREStudie). *Z Rheumatol*. 2019;78(6):568-76.
104. Deodhar A, Yu D. Switching tumor necrosis factor inhibitors in the treatment of axial spondyloarthritis. *Seminars in arthritis and rheumatism*. 2017;47(3):343-50.
105. Menegatti S, Bianchi E, Rogge L. Anti-TNF Therapy in Spondyloarthritis and Related Diseases, Impact on the Immune System and Prediction of Treatment Responses. *Frontiers in immunology*. 2019;10:382.
106. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG-Berichte – Nr. 1019: Ixekizumab (axiale Spondyloarthritis) – Addendum zum Auftrag A20-66. 2021. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4093/2021-01-21_AM-RL-XII_Ixekizumab_D-569_Addendum.pdf. [Zugriff am: 15.07.2021].
107. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung - Kennzahlen und Faustformeln - Stand: März 2021. 2021. Verfügbar unter: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/KF2021Bund_Maerz_2021.pdf. [Zugriff am: 12.07.2021].

108. Statistisches Bundesamt. Bevölkerung nach Nationalität und Geschlecht 2020. Stand 21.06.2021. Verfügbar unter: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/liste-zensus-geschlecht-staatsangehoerigkeit.html>. [Zugriff am: 09.11.2021].
109. Pfizer Pharma GmbH. Excel-Tabelle zur Herleitung der Prävalenz und Inzidenz von AS-Patienten. 2021.
110. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Ixekizumab (neues Anwendungsgebiet: Axiale Spondyloarthritis). 2021. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7241/2021-01-21_AM-RL-XII_Ixekizumab_D-569_TrG.pdf. [Zugriff am: 15.07.2021].
111. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Upadacitinib (neues Anwendungsgebiet: ankylosierende Spondylitis). 2021. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7673/2021-07-15_AM-RL-XII_Upadacitinib_D-639_TrG.pdf. [Zugriff am: 15.07.2021].
112. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG-Berichte – Nr. 989: Ixekizumab (axiale Spondyloarthritis) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Stand 29.10.2020. 2020. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3886/2020-08-01_Nutzenbewertung_IQWiG_Ixekizumab_axSpA_D-569.pdf. [Zugriff am: 12.07.2021].

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Im Abschnitt 3.3 wird an mehreren Stellen gefordert, Spannen anzugeben, wenn dies an den entsprechenden Stellen zutrifft. Mit diesen Spannen ist in den nachfolgenden Tabellen konsequent weiterzurechnen, sodass daraus in Tabelle 3-10 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Die Kosten sind sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für alle vom Gemeinsamen Bundesausschuss als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmten Therapien anzugeben.

Therapieabbrüche sind in den Tabellen 3-1 bis 3-10 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3.6 darzustellen.

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-9 an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation sowie für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr**, die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen sowie die daraus resultierenden Behandlungstage **pro Jahr** an. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

Zur Ermittlung der Kosten der Therapie müssen Angaben zur Behandlungsdauer auf Grundlage der Fachinformation gemacht werden. Zunächst ist auf Grundlage der Fachinformation zu prüfen, ob es unterschiedliche Behandlungssituationen oder Behandlungsdauern gibt. Mit einer Behandlungssituation ist gemeint, dass für Patienten aufgrund unterschiedlicher Eigenschaften unterschiedliche Behandlungsdauern veranschlagt werden, z. B. 12 Wochen vs. 24 Wochen. Mit Behandlungsdauer ist hier gemeint, dass unabhängig von diesen in der Fachinformation vorgegebenen Patienteneigenschaften eine Spanne der Behandlungsdauer gewählt werden kann, z. B. 12 bis 15 Wochen. Die Angaben sind für jede Behandlungssituation einzeln zu machen. Ist für eine Behandlungssituation keine eindeutige Behandlungsdauer angegeben, sondern eine Zeitspanne, dann ist die jeweilige Unter- und Obergrenze anzugeben und bei den weiteren Berechnungen zu verwenden. Wenn aus der Fachinformation keine maximale Behandlungsdauer hervorgeht, ist die Behandlung grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen, ansonsten die zulässige Anzahl an Gaben, z. B. maximal mögliche Anzahl der Zyklen pro Jahr.

Tabelle 3-9: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) | Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe | Behandlungsmodus | Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne) | Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne) |
|--|---|--|--|---|
| Zu bewertendes Arzneimittel | | | | |
| Tofacitinib | bDMARD-naive Patienten mit AS (Teilpopulation 1) und bDMARD-erfahrene Patienten mit AS (Teilpopulation 2) | Filmtabletten | | |
| | | 5 mg oral 2-mal täglich | 365,0 | 1 |
| Zweckmäßige Vergleichstherapie | | | | |
| Adalimumab | bDMARD-naive Patienten mit AS (Teilpopulation 1) und bDMARD-erfahrene Patienten mit AS (Teilpopulation 2) | Subkutane Injektion | | |
| | | 40 mg, 1-mal jede 2. Woche | 26,1 | 1 |
| Certolizumab pegol | bDMARD-naive Patienten mit AS (Teilpopulation 1) und bDMARD-erfahrene Patienten mit AS (Teilpopulation 2) | Subkutane Injektion | | |
| | | (<u>Initialdosis</u> : 400 mg in Woche 0, 2 und 4); (<u>Erhaltungsdosis</u> : 200 mg alle 2 Wochen oder 400 mg alle 4 Wochen, <u>Erwägung</u> : nach einjähriger Remission 200 mg alle 4 Wochen) | 26,1 <u>oder</u> 13,0 | 1 |
| Etanercept | bDMARD-naive Patienten mit AS (Teilpopulation 1) und bDMARD-erfahrene Patienten mit AS (Teilpopulation 2) | Subkutane Injektion | | |
| | | 25 mg 2-mal pro Woche oder 50 mg 1-mal pro Woche | 104,3 <u>oder</u> 52,1 | 1 |
| Golimumab | bDMARD-naive Patienten mit AS (Teilpopulation 1) und bDMARD-erfahrene Patienten mit AS (Teilpopulation 2) | Subkutane Injektion | | |
| | | 50 mg 1-mal pro Monat, <u>Erwägung</u> : bei > 100 kg KG und kein ausreichendes klinisches Ergebnis nach 3-4 Dosen: 100 mg 1-mal pro Monat | 12,0 | 1 |

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) | Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe | Behandlungsmodus | Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne) | Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne) |
|--|---|--|--|---|
| Infliximab^a | bDMARD-naive Patienten mit AS (Teilpopulation 1) und bDMARD-erfahrene Patienten mit AS (Teilpopulation 2) | Infusion | | |
| | | (Initialdosis: 5 mg/kg KG in Woche 0, 2 und 6) Erhaltungsdosis: 5 mg/kg KG alle 6-8 Wochen | 6,5-8,7 | 1 |
| | | Subkutane Injektion | | |
| | | Erhaltungsdosis: 120 mg alle 2 Wochen | 26,1 | 1 |
| Secukinumab | bDMARD-naive Patienten mit AS (Teilpopulation 1) und bDMARD-erfahrene Patienten mit AS (Teilpopulation 2) | Subkutane Injektion | | |
| | | (Initialdosis: 150 mg in Wochen 0, 1, 2, 3, und 4) Erhaltungsdosis: 150 mg monatlich, je nach klinischem Ansprechen auch 300 mg monatlich | 12,0 | 1 |
| <p>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</p> | | | | |
| <p>a: Als Berechnungsgrundlage für das Körpergewicht wird ein Wert von 77,0 kg angenommen, der dem durchschnittlichen Gewicht eines Erwachsenen ab 18 Jahre in Deutschland entspricht (1). AS: Ankylosierende Spondylitis, bDMARD: biologisches krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum (biological disease-modifying antirheumatic drug), KG: Körpergewicht Quelle: (2)</p> | | | | |

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-9 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Tofacitinib ist indiziert zur Behandlung erwachsener Patienten mit aktiver AS, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben (3).

Das Anwendungsgebiet wird in 2 Teilpopulationen unterteilt: bDMARD-naive Patienten mit AS (Teilpopulation 1) und bDMARD-erfahrene Patienten mit AS (Teilpopulation 2).

Für die Wirkstoffe Certolizumab pegol, Infliximab und Secukinumab geben die Fachinformationen Dosierungsschemata sowohl für die Initiierung als auch die Erhaltung der Therapie an (4). Da es sich bei der AS um eine chronische Erkrankung handelt, die nicht heilbar

ist, wird im Folgenden die Darstellung der Kosten auf die Erhaltungstherapie beschränkt, welche für alle Wirkstoffe spätestens ab Woche 12 zum Tragen kommt.

Zu bewertendes Arzneimittel

Tofacitinib

Die Angaben zum Behandlungsmodus von Tofacitinib wurden der Fachinformation von XELJANZ[®] entnommen (3). Zur Behandlung der AS nimmt der Patient 2-mal täglich je eine Filmtablette à 5 mg ein. Da die AS eine chronische Erkrankung ist, ist davon auszugehen, dass die Behandlung dauerhaft erfolgt. Für eine Behandlungsdauer von 365 Tagen ergeben sich 365,0 Behandlungen.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Adalimumab

Die Angaben zum Behandlungsmodus wurden der Fachinformation von Humira[®] für die 40 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze und die 40 mg Injektionslösung im Fertigpen entnommen (5).

Zur Behandlung der AS werden 40 mg Adalimumab alle 2 Wochen subkutan injiziert. Laut der Fachinformation wird ein klinisches Ansprechen normalerweise innerhalb von 12 Wochen erreicht. Sofern dies nicht der Fall ist, wird angeraten eine Fortsetzung der Therapie zu überdenken.

Zur maximalen Behandlungsdauer für den Fall eines Ansprechens der Therapie wird keine Angabe gemacht. Da die AS eine chronische Erkrankung ist, ist davon auszugehen, dass die Behandlung fortgesetzt wird, wenn ein klinisches Ansprechen nach 12 Wochen erreicht worden ist. Für eine Behandlungsdauer von 365 Tagen ergeben sich 26,1 Behandlungen.

Certolizumab pegol

Die Informationen zum Wirkstoff Certolizumab pegol wurden der Fachinformation zum Handelspräparat Cimzia[®] 200 mg Injektionslösung in einem Fertigpen unter Berücksichtigung des relevanten Anwendungsgebietes entnommen (6).

Zur maximalen Behandlungsdauer werden keine Angaben gemacht. Da es sich bei der AS um eine chronische Erkrankung handelt, die einer längerfristigen Therapie bedarf, wird davon ausgegangen, dass die Behandlungsdauer innerhalb eines Jahres 365 Tage beträgt.

Pro Jahr ergeben sich 26,1 (200 mg) oder 13 (400 mg) Behandlungen in Form von subkutanen Injektionen von Certolizumab pegol. Wenn der Patient nach mindestens 1-jähriger Behandlung eine anhaltende Remission erfährt, kann die Erhaltungsdosis auf 200 mg alle 4 Wochen reduziert werden, was 13,0 Behandlungen (200 mg) pro Jahr entspricht.

Etanercept

Die Informationen zum Behandlungsmodus von Etanercept stammen aus der Fachinformation zu Enbrel® 25 mg/ 50 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze unter Berücksichtigung des relevanten Anwendungsgebietes (7).

Zur Behandlung der AS werden entweder 25 mg Etanercept 2-mal wöchentlich oder 50 mg Etanercept 1-mal wöchentlich subkutan appliziert. Ein klinisches Ansprechen wird in der Regel nach 12 Wochen erreicht, weshalb darauf hingewiesen wird eine Therapiefortführung zu überdenken, sofern es zu keinem klinischen Ansprechen innerhalb von 12 Wochen gekommen ist.

Darüber hinaus werden keine Angaben zur Behandlungsdauer bei klinischem Ansprechen gemacht. Da es sich bei der AS um eine chronische Erkrankung handelt, die einer längerfristigen Therapie bedarf, wird davon ausgegangen, dass die Behandlungsdauer innerhalb eines Jahres 365 Tage beträgt.

Unter Berücksichtigung der Dosierungsempfehlungen werden innerhalb von 365 Tagen 104,3 Behandlungen für 25 mg oder 52,1 Behandlungen für 50 mg fällig.

Golimumab

Die Informationen zum Behandlungsmodus von Golimumab wurden der Fachinformation von Simponi® 100 mg Injektionslösung für den vorgefüllter Injektor bzw. die Fertigspritze entnommen (4).

50 mg Golimumab werden 1-mal monatlich immer am selben Tag des Monats subkutan injiziert. Ein klinisches Ansprechen wird in der Regel nach 3-4 Behandlungen bzw. nach 12-14 Wochen erreicht. Sofern dies nicht der Fall ist, wird angeraten die Therapiefortführung zu überdenken.

Darüber hinaus werden keine Angaben zur Behandlungsdauer bei klinischem Ansprechen gemacht. Da es sich bei der AS um eine chronische Erkrankung handelt, die einer längerfristigen Therapie bedarf, wird davon ausgegangen, dass die Behandlungsdauer innerhalb eines Jahres 365 Tage beträgt. Unter Berücksichtigung der Dosierungsempfehlungen werden innerhalb von 365 Tagen 12,0 Behandlungen durchgeführt.

Patienten, bei denen das Körpergewicht mehr als 100 kg beträgt und bei denen innerhalb der ersten 3-4 Behandlungen kein ausreichendes klinisches Ansprechen erzielt wird, kann eine Dosiserhöhung auf 100 mg alle 4 Wochen, unter Beachtung eines erhöhten Risikos für bestimmte schwerwiegende Nebenwirkungen, erwogen werden. Sollte sich auch bei der Dosisverdopplung nach 3-4 Behandlungen kein ausreichendes klinisches Ansprechen einstellen, so sollte die Fortführung der Therapie überdacht werden.

Infliximab

Die Informationen zum Behandlungsmodus von Infliximab wurden der Fachinformation von REMICADE® 100 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung entnommen (8).

Es werden pro Kilogramm Körpergewicht 5 mg Infliximab alle 6-8 Wochen intravenös infundiert. Sofern ein Ansprechen nach initialer Therapie in den Wochen 0, 2 und 6 ausbleibt, wird ein Absetzen der Infliximab-Therapie empfohlen.

Darüber hinaus werden keine Angaben zur Behandlungsdauer bei klinischem Ansprechen gemacht. Da es sich bei der AS um eine chronische Erkrankung handelt, die einer längerfristigen Therapie bedarf, wird davon ausgegangen, dass die Behandlungsdauer innerhalb eines Jahres 365 Tage beträgt. Unter Berücksichtigung der Dosierungsempfehlungen werden innerhalb von 365 Tagen 6,5-8,7 Behandlungen durchgeführt.

Infliximab kann als Erhaltungstherapie auch subkutan injiziert werden. Diese Erhaltungstherapie sollte 4 Wochen nach der letzten Verabreichung von 2 intravenösen Infusionen von Infliximab (5 mg/kg im Abstand von 2 Wochen) eingeleitet werden. Die empfohlene Dosis der subkutanen Formulierung von Infliximab beträgt 120 mg einmal alle 2 Wochen. Bei einem ausbleibenden Ansprechen auf die Therapie nach 6 Wochen (d. h. nach 2 intravenösen Infusionen) sollte keine weitere Therapie mit Infliximab erfolgen. Unter der Annahme einer Behandlungsdauer von 365 Tagen innerhalb eines Jahres werden für die subkutane Anwendung von Infliximab 26,1 Behandlungen durchgeführt.

Secukinumab

Die Informationen zum Behandlungsmodus von Secukinumab wurden der Fachinformation von Cosentyx® für die Injektionslösung in einer Fertigspritze oder in einem Fertigpen in den Dosierungen 150 mg und 300 mg entnommen (9).

Secukinumab wird subkutan in einer Menge von 150 mg 1-mal pro Monat verabreicht. Eine Erhöhung der Dosis auf 300 mg kann abhängig vom klinischen Ansprechen erwogen werden. Sofern innerhalb von 16 Wochen ein Ansprechen ausbleibt, sollte ein Absetzen von Secukinumab in Erwägung gezogen werden. Es wird darauf hingewiesen, dass bei einem initial partiellen Ansprechen eine Fortsetzung der Therapie über 16 Wochen hinaus erfolgen kann.

Darüber hinaus werden keine Angaben zur Behandlungsdauer bei klinischem Ansprechen gemacht. Da es sich bei der AS um eine chronische Erkrankung handelt, die einer längerfristigen Therapie bedarf, wird davon ausgegangen, dass die Behandlungsdauer innerhalb eines Jahres 365 Tage beträgt. Unter Berücksichtigung der Dosierungsempfehlungen werden 12,0 Behandlungen innerhalb von 365 Tagen durchgeführt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-10 die Behandlungstage pro Patient pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie an. Machen Sie diese

Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung (siehe Tabelle 3-9). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-10: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) | Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe | Behandlungsmodus | Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne) |
|--|---|--|--|
| Zu bewertendes Arzneimittel | | | |
| Tofacitinib | bDMARD-naive Patienten mit AS (Teilpopulation 1) und bDMARD-erfahrene Patienten mit AS (Teilpopulation 2) | Filmtabletten | |
| | | 5 mg oral 2-mal täglich | 365,0 |
| Zweckmäßige Vergleichstherapie | | | |
| Adalimumab | bDMARD-naive Patienten mit AS (Teilpopulation 1) und bDMARD-erfahrene Patienten mit AS (Teilpopulation 2) | Subkutane Injektion | |
| | | 40 mg, 1-mal jede 2. Woche | 26,1 |
| Certolizumab pegol | bDMARD-naive Patienten mit AS (Teilpopulation 1) und bDMARD-erfahrene Patienten mit AS (Teilpopulation 2) | Subkutane Injektion | |
| | | 200 mg alle 2 Wochen oder 400 mg alle 4 Wochen, <u>Erwägung</u> : nach einjähriger Remission 200 mg alle 4 Wochen | 26,1 <u>oder</u> 13,0 |
| Etanercept | bDMARD-naive Patienten mit AS (Teilpopulation 1) und bDMARD-erfahrene Patienten mit AS (Teilpopulation 2) | Subkutane Injektion | |
| | | 25 mg 2-mal pro Woche oder 50 mg 1-mal pro Woche | 104,3 <u>oder</u> 52,1 |
| Golimumab | bDMARD-naive Patienten mit AS (Teilpopulation 1) und bDMARD-erfahrene Patienten mit AS (Teilpopulation 2) | Subkutane Injektion | |
| | | 50 mg 1-mal pro Monat, <u>Erwägung</u> : bei > 100 kg KG und kein ausreichendes klinisches Ergebnis nach 3 – 4 Dosen: 100 mg 1-mal pro Monat | 12,0 |

| | | | |
|---|---|---|---------|
| Infliximab^a | bDMARD-naive Patienten mit AS (Teilpopulation 1) und bDMARD-erfahrene Patienten mit AS (Teilpopulation 2) | Infusion | |
| | | 5 mg/kg KG alle 6-8 Wochen | 6,5-8,7 |
| | | Subkutane Injektion | |
| Secukinumab | bDMARD-naive Patienten mit AS (Teilpopulation 1) und bDMARD-erfahrene Patienten mit AS (Teilpopulation 2) | 120 mg alle 2 Wochen | 26,1 |
| | | Subkutane Injektion | |
| | | 150 mg monatlich, je nach klinischem Ansprechen auch 300 mg monatlich | 12,0 |
| <p><i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i></p> | | | |
| <p>a: Als Berechnungsgrundlage für das Körpergewicht wird ein Wert von 77,0 kg angenommen, der dem durchschnittlichen Gewicht eines Erwachsenen ab 18 Jahre in Deutschland entspricht (1). AS: Ankylosierende Spondylitis, bDMARD: biologisches krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum (<i>biological disease-modifying antirheumatic drug</i>), KG: Körpergewicht Quelle: (2)</p> | | | |

3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 den Verbrauch pro Gabe und den Jahresverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in gebräuchlichem Maß (z. B. mg) gemäß der Fachinformation falls erforderlich als Spanne an. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-11: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) | Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe | Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne) | Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne) | Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes) |
|--|---|--|--|---|
| Zu bewertendes Arzneimittel | | | | |
| Tofacitinib | bDMARD-naive Patienten mit AS (Teilpopulation 1) und bDMARD-erfahrene Patienten mit AS (Teilpopulation 2) | Filmtabletten | | |
| | | 365,0 | 5 mg oral 2-mal täglich | 365 Tage × 5 mg 2-mal täglich: 3.650 mg |
| Zweckmäßige Vergleichstherapie | | | | |
| Adalimumab | bDMARD-naive Patienten mit AS (Teilpopulation 1) und bDMARD-erfahrene Patienten mit AS (Teilpopulation 2) | Subkutane Injektion | | |
| | | 26,1 | 40 mg, 1-mal jede 2. Woche | 26,1 Tage × 40 mg: 1.044 mg |
| Certolizumab pegol | bDMARD-naive Patienten mit AS (Teilpopulation 1) und bDMARD-erfahrene Patienten mit AS (Teilpopulation 2) | Subkutane Injektion | | |
| | | 26,1 <u>oder</u> 13,0 | 200 mg alle 2 Wochen oder 400 mg alle 4 Wochen, <u>Erwägung:</u> nach einjähriger Remission 200 mg alle 4 Wochen | 26,1 × 200 mg: 5.220 mg <u>oder</u> 13 × 400 mg: 5.200 mg <u>Erwägung:</u> nach 1-jähriger Remission: 13 × 200 mg: 2.600 mg |
| Etanercept | bDMARD-naive Patienten mit AS (Teilpopulation 1) und bDMARD-erfahrene Patienten mit AS (Teilpopulation 2) | Subkutane Injektion | | |
| | | 104,3 <u>oder</u> 52,1 | 25 mg 2-mal pro Woche oder 50 mg 1-mal pro Woche | 104,3 × 25 mg: 2.607,5 mg <u>oder</u> 52,1 × 50 mg: 2.605 mg |

| | | | | |
|--|---|----------------------------|--|---|
| Golimumab | bDMARD-naive Patienten mit AS (Teilpopulation 1) und bDMARD-erfahrene Patienten mit AS (Teilpopulation 2) | Subkutane Injektion | | |
| | | 12,0 | 50 mg 1-mal pro Monat, <u>Erwägung</u> : bei > 100 kg KG und kein ausreichendes klinisches Ergebnis nach 3 – 4 Dosen: 100 mg 1-mal pro Monat | 12 × 50 mg: 600 mg <u>Erwägung bei > 100 kg:</u> 12 × 100 mg: 1.200 mg |
| Infliximab^a | bDMARD-naive Patienten mit AS (Teilpopulation 1) und bDMARD-erfahrene Patienten mit AS (Teilpopulation 2) | Infusion | | |
| | | 6,5-8,7 | 5 mg/kg KG alle 6–8 Wochen | 6,5 × 5 mg/kg × 77,0 kg: 2.502,5 mg 8,7 × 5 mg/kg × 77,0 kg: 3.349,5 mg |
| | | Subkutane Injektion | | |
| | | 26,1 | 120 mg alle 2 Wochen | 26,1 × 120 mg: 3.132 mg |
| Secukinumab^b | bDMARD-naive Patienten mit AS (Teilpopulation 1) und bDMARD-erfahrene Patienten mit AS (Teilpopulation 2) | Subkutane Injektion | | |
| | | 12,0 | 150 mg monatlich, je nach klinischem Ansprechen auch 300 mg 1-mal monatlich | 12 × 150 mg: 1.800 mg <u>oder</u> 12 × 300 mg: 3.600 mg |
| <p>a: Als Berechnungsgrundlage für das Körpergewicht wird ein Wert von 77,0 kg angenommen, der dem durchschnittlichen Gewicht eines Erwachsenen (ab 18 Jahren) in Deutschland entspricht (1).</p> <p>b: Die empfohlene Dosis beträgt 150 mg. Basierend auf dem klinischen Ansprechen kann die Dosis auf 300 mg erhöht werden.</p> <p>AS: Ankylosierende Spondylitis, bDMARD: biologisches krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum (<i>biological disease-modifying antirheumatic drug</i>), KG: Körpergewicht</p> <p>Quelle: (2)</p> | | | | |

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-11 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Kalkulationsgrundlagen zur Berechnung des Verbrauchs

Die Berechnungen des durchschnittlichen Jahresverbrauchs des zu bewertenden Arzneimittels und der zVT pro Patient beruhen auf den Dosierungsempfehlungen der entsprechenden Fachinformationen sowie auf den Kalkulationen der Behandlungstage pro Patient und Jahr (Tabelle 3-10). Zur Kalkulation des durchschnittlichen Jahresverbrauches von Infliximab wurde das durchschnittliche Körpergewicht von 77,0 kg eines deutschen Erwachsenen ab einem Alter von 18 Jahren aus dem Jahr 2017 verwendet. Dies wurde dem Informationssystem der Gesundheitsberichterstattung des Bundes entnommen (1).

Zu bewertendes Arzneimittel

Tofacitinib

Gemäß der Fachinformation von XELJANZ[®] werden zur Behandlung der AS 2-mal täglich jeweils 5 mg Tofacitinib in Form von Filmtabletten oral eingenommen (3). Der Jahresverbrauch beträgt 3.650 mg.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Adalimumab

Die Grundlage für die Angabe des Behandlungsmodus stellt die Fachinformation zur Humira[®] Injektionslösung in einer Fertigspritze oder in einem Fertigpen in der Dosierung 40 mg dar (5). Zur Behandlung der AS werden 1-mal jede 2. Woche 40 mg Adalimumab subkutan appliziert. Der Jahresverbrauch beträgt 1.044 mg.

Certolizumab pegol

Die Angaben zum Behandlungsmodus von Certolizumab pegol bei der AS wurden der Fachinformation zu Cimzia[®] 200 mg Injektionslösung in einem Fertigpen entnommen (6). Für die Erhaltungstherapie sind zwei verschiedene Dosierungsschemata möglich. Die Patienten bekommen entweder 200 mg Certolizumab pegol im Abstand von 2 Wochen oder 400 mg Certolizumab pegol im Abstand von 4 Wochen. Der Jahresverbrauch beträgt 5.220 mg bzw. 5.200 mg. Nach einjähriger Remission kann erwogen werden dem Patienten 200 mg Certolizumab pegol alle 4 Wochen zu verabreichen. In diesem Fall beträgt der Jahresverbrauch 2.600 mg.

Etanercept

Die Angaben zum Behandlungsmodus von Etanercept bei der Behandlung der AS wurden der Fachinformation zu Enbrel[®] 25 mg / 50 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze entnommen (7). Den AS-Patienten werden entweder 25 mg Etanercept 2-mal pro Woche oder 50 mg Etanercept 1-mal pro Woche subkutan injiziert. Der Jahresverbrauch beträgt 2.607,5 mg bzw. 2.605 mg.

Golimumab

Für die Darstellung des Behandlungsmodus von Golimumab wurde die Fachinformation zur Simponi[®] 100 mg Injektionslösung im vorgefüllten Injektor bzw. in der Fertigspritze zu Grunde gelegt. In der Regel werden 50 mg Golimumab 1-mal pro Monat subkutan appliziert. Der

Jahresverbrauch beträgt 600 mg. Sofern der Patient ein Körpergewicht von mehr als 100 kg aufweist und sich kein ausreichendes klinisches Ergebnis nach 3-4 Dosen abzeichnet, können 100 mg Golimumab 1-mal pro Monat subkutan injiziert werden. In diesem Fall beträgt der Jahresverbrauch 1.200 mg.

Infliximab

Die Angaben zum Behandlungsmodus von Infliximab wurden der Fachinformation von REMICADE® 100 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung entnommen (8). Grundsätzlich werden pro Gabe 5 mg Wirkstoff pro Kilogramm Körpergewicht verabreicht. In den vorangegangenen und folgenden Berechnungen zu Infliximab-Dosis wird das Körpergewicht eines durchschnittlichen Erwachsenen in Deutschland von 77 kg angenommen (1). Zur Behandlung der AS wird den Patienten alle 6-8 Wochen Infliximab dem Körpergewicht entsprechend intravenös infundiert. Der Jahresverbrauch beträgt entsprechend zwischen 2.502,5 und 3.349,5 mg.

Zur Erhaltungstherapie kann Infliximab auch subkutan verabreicht werden (10), die Dosis beträgt 120 mg alle 2 Wochen, daraus ergibt sich ein Jahresverbrauch von 3.132 mg. Dies liegt im Rahmen der Spanne für den Jahresverbrauch bei Infusion.

Secukinumab

Die Angaben zum Behandlungsmodus von Secukinumab wurden der Fachinformation zum Handelspräparat Cosentyx® 150 mg / 300 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze bzw. in einem Fertigen entnommen (9). Den Patienten werden 150 mg Secukinumab einem monatlichen Intervall subkutan injiziert. Abhängig vom klinischen Ansprechen können auch 300 mg Secukinumab 1-mal monatlich appliziert werden. Der Jahresverbrauch beträgt 1.800 bzw. 3.600 mg.

3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie in Tabelle 3-12 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein. Sofern eine Darlegung der Kosten gemessen am Apothekenabgabepreis nicht möglich ist, sind die Kosten auf Basis anderer geeigneter Angaben darzulegen.

Tabelle 3-12: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) | Kosten pro Packung (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive) | Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro |
|---|--|--|
| Zu bewertendes Arzneimittel | | |
| Tofacitinib | Filmtablette | |
| | <i>XELJANZ 5 mg Filmtabletten</i> 56 Stück, PZN: 7211533; AVP: 987,71 € 182 Stück, PZN: 13577882; AVP: 3.134,61 € | 985,94 € (1,77 € ^a) 3.132,84 € (1,77 € ^a) |
| Zweckmäßige Vergleichstherapie | | |
| Adalimumab | Subkutane Injektion | |
| | <i>HUMIRA, 40 mg/0,4 ml Fertigspritze</i> 2 Stück, PZN: 11515233; Festbetrag (Stufe II) = AVP: 989,81 € | 910,63 € (1,77 € ^a ; 77,41 € ^b) |
| | 6 Stück, PZN: 11515256; Festbetrag (Stufe II) = AVP: 2.858,93 € | 2.628,59 € (1,77 € ^a ; 228,57 € ^b) |
| | <i>HUMIRA, 40 mg/0,4 ml Fertigpen</i> 2 Stück, PZN: 11515262; Festbetrag (Stufe II) = AVP: 989,81 € | 910,63 € (1,77 € ^a ; 77,41 € ^b) |
| | 6 Stück, PZN: 11515279; Festbetrag (Stufe II) = AVP: 2.858,93 € | 2.628,59 € (1,77 € ^a ; 228,57 € ^b) |
| | | |
| Certolizumab pegol | Subkutane Injektion | |
| | <i>CIMZIA 200 mg Fertigspritze</i> 1×2 Stück, PZN: 01751636; Festbetrag (Stufe II) = AVP: 989,81 € | 910,63 € (1,77 € ^a ; 77,41 € ^b) |
| | 3×2 Stück, PZN: 01751978; Festbetrag (Stufe II) = AVP: 2.858,93 € | 2.628,59 € (1,77 € ^a ; 228,57 € ^b) |
| | <i>CIMZIA 200 mg Patrone für Dosiergerät</i> 1×2 Stück, PZN: 14420119; Festbetrag (Stufe II) = AVP: 989,81 € | 910,63 € (1,77 € ^a ; 77,41 € ^b) |
| | 3×2 Stück, PZN: 14420125; Festbetrag (Stufe II) = AVP: 2.858,93 € | 2.628,59 € (1,77 € ^a ; 228,57 € ^b) |
| | <i>CIMZIA 200 mg Fertigpen</i> 1×2 Stück, PZN: 12450719; Festbetrag (Stufe II) = AVP: 989,81 € | 910,63 € (1,77 € ^a ; 77,41 € ^b) |
| | 3×2 Stück, PZN: 12450731; Festbetrag (Stufe II) = AVP: 2.858,93 € | 2.628,59 € (1,77 € ^a ; 228,57 € ^b) |
| | | |

| | | |
|---|---|---|
| Etanercept | Subkutane Injektion | |
| | <i>ENBREL 25 mg Pulver und Lösungsmittel in gefüllten Spritzen zur Herstellung einer Injektionslösung</i> | |
| | 4 Stück, PZN: 01189991; Festbetrag (Stufe II) = AVP: 690,75 € | 635,22 € (1,77 € ^a ; 53,76 € ^b) |
| | 8 Stück, PZN: 03753289; Festbetrag (Stufe II) = AVP: 989,81 € | 910,63 € (1,77 € ^a ; 77,41 € ^b) |
| | 24 Stück, PZN: 03753295; Festbetrag (Stufe II) = AVP: 2858,93 € | 2.628,59 € (1,77 € ^a ; 228,57 € ^b) |
| | <i>ENBREL 25 mg Fertigspritze</i> | |
| | 4 Stück, PZN: 04537317; Festbetrag (Stufe II) = AVP: 690,75 € | 635,22 € (1,77 € ^a ; 53,76 € ^b) |
| | 8 Stück, PZN: 06152685; Festbetrag (Stufe II) = AVP: 989,81 € | 910,63 € (1,77 € ^a ; 77,41 € ^b) |
| | 24 Stück, PZN: 04780302; Festbetrag (Stufe II) = AVP: 2858,93 € | 2.628,59 € (1,77 € ^a ; 228,57 € ^b) |
| | <i>ENBREL 50 mg Fertigspritze</i> | |
| | 4 Stück, PZN: 04492419; Festbetrag (Stufe II) = AVP: 989,81 € | 910,63 € (1,77 € ^a ; 77,41 € ^b) |
| | 12 Stück, PZN: 04492425; Festbetrag (Stufe II) = AVP: 2858,93 € | 2.628,59 € (1,77 € ^a ; 228,57 € ^b) |
| | <i>ENBREL 25 mg Fertigpen</i> | |
| | 4 Stück, PZN: 12521709; Festbetrag (Stufe II) = AVP: 690,75 € | 635,22 € (1,77 € ^a ; 53,76 € ^b) |
| | 8 Stück, PZN: 12521721; Festbetrag (Stufe II) = AVP: 989,81 € | 910,63 € (1,77 € ^a ; 77,41 € ^b) |
| | 24 Stück, PZN: 12521738; Festbetrag (Stufe II) = AVP: 2858,93 € | 2.628,59 € (1,77 € ^a ; 228,57 € ^b) |
| <i>ENBREL 50 mg Fertigpen</i> | | |
| 4 Stück, PZN: 09008233; Festbetrag (Stufe II) = AVP: 989,81 € | 910,63 € (1,77 € ^a ; 77,41 € ^b) | |
| 12 Stück, PZN: 09008256; Festbetrag (Stufe II) = AVP: 2858,93 € | 2.628,59 € (1,77 € ^a ; 228,57 € ^b) | |
| Golimumab | Subkutane Injektion | |
| | <i>SIMPONI 50 mg Fertigspritze</i> | |
| | 1 Stück, PZN: 03297727; Festbetrag (Stufe II) = AVP: 989,81 € | 910,63 € (1,77 € ^a ; 77,41 € ^b) |
| | 3×1 Stück, PZN: 03297733; Festbetrag (Stufe II) = AVP: 2.605,68 € | 2.396,00 € (1,77 € ^a ; 207,91 € ^b) |
| | <i>SIMPONI 100 mg Fertigspritze</i> | |
| | 1 Stück, PZN: 01786557; Festbetrag (Stufe II) = AVP: 1.827,09 € | 1.680,94 € (1,77 € ^a ; 144,38 € ^b) |
| | 3×1 Stück, PZN: 01786586; Festbetrag (Stufe II) = AVP: 4.810,17 € | 4.420,64 € (1,77 € ^a ; 387,76 € ^b) |
| <i>SIMPONI 50 mg Injektor</i> | | |
| 1 Stück, PZN: 03297816; Festbetrag (Stufe II) = AVP: 989,81 € | 910,63 € (1,77 € ^a ; 77,41 € ^b) | |

| | | |
|---|--|---|
| | 3×1 Stück, PZN: 03297905; Festbetrag (Stufe II) = AVP: 2.605,68 € <i>SIMPONI 100 mg Injektor</i> | 2.396,00 € (1,77 € ^a ; 207,91 € ^b) |
| | 1 Stück, PZN: 01786451; Festbetrag (Stufe II) = AVP: 1.827,09 € | 1.680,94 € (1,77 € ^a ; 144,38 € ^b) |
| | 3×1 Stück, PZN: 01786534; Festbetrag (Stufe II) = AVP: 4.810,17 € | 4.420,64 € (1,77 € ^a ; 387,76 € ^b) |
| Infliximab | Intravenöse Infusion | |
| | <i>ZESSLY 100 mg Durchstechflasche</i> 1 Stück, PZN: 14184618; Festbetrag (Stufe I): 709,73 €; AVP: 702,73 € | 653,25 € (1,77 € ^a ; 54,71 € ^b) |
| | <i>INFLECTRA 100 mg Durchstechflasche</i> 1 Stück, PZN: 10315704; Festbetrag (Stufe I): 709,73 €; AVP: 702,73 € | 653,25 € (1,77 € ^a ; 54,71 € ^b) |
| | <i>REMSIMA 100 mg Durchstechflasche</i> 1 Stück, PZN: 10826310; Festbetrag (Stufe I): 709,73 €; AVP: 702,73 € | 653,25 € (1,77 € ^a ; 54,71 € ^b) |
| | <i>REMICADE 100 mg Durchstechflasche</i> 2 Stück, PZN: 01359648; Festbetrag (Stufe I) = AVP: 1.416,59 € | 1.303,65 € (1,77 € ^a ; 111,17 € ^b) |
| | <i>REMICADE 100 mg Durchstechflasche</i> 3 Stück, PZN: 01359654; Festbetrag (Stufe I) = AVP: 2.108,29 € | 1.939,19 € (1,77 € ^a ; 167,33 € ^b) |
| | <i>REMICADE 100 mg Durchstechflasche</i> 4 Stück, PZN: 00067808; Festbetrag (Stufe I) = AVP: 2.798,56 € | 2.573,15 € (1,77 € ^a ; 223,64 € ^b) |
| | <i>REMICADE 100 mg Durchstechflasche</i> 5 Stück, PZN: 00072181; Festbetrag (Stufe I) = AVP: 3.490,29 € | 3.208,44 € (1,77 € ^a ; 280,08 € ^b) |
| | Subkutane Injektion | |
| | <i>REMSIMA 120 mg Injektionslösung i.e. Fertigspritze</i> 1 Stück, PZN: 16200741; AVP: 716,21 € | 675,40 € (1,77 € ^a ; 39,04 € ^c) |
| | 2 Stück, PZN: 16200758; AVP: 1.421,38 € | 1.341,52 € (1,77 € ^a ; 78,09 € ^c) |
| | 4 Stück, PZN: 16200764; AVP: 2.791,92 € | 2.633,98 € (1,77 € ^a ; 156,17 € ^c) |
| | 6 Stück, PZN: 16505676; AVP: 4.118,17 € | 3.884,49 € (1,77 € ^a ; 231,91 € ^c) |
| | <i>REMSIMA 120 mg Injektionslösung i.e. Fertigspritze</i> 1 Stück, PZN: 16200770; AVP: 716,21 € | 675,40 € (1,77 € ^a ; 39,04 € ^c) |
| 2 Stück, PZN: 16200787; AVP: 1.421,38 € | 1.341,52 € (1,77 € ^a ; 78,09 € ^c) | |
| 4 Stück, PZN: 16200793; AVP: 2.791,92 € | 2.633,98 € (1,77 € ^a ; 156,17 € ^c) | |
| 6 Stück, PZN: 16505653; AVP: 4.118,17 € | 3.884,49 € (1,77 € ^a ; 231,91 € ^c) | |
| Secukinumab | Subkutane Injektion | |
| | <i>COSENTYX 150 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung</i> 1 Stück, PZN: 16614804; AVP: 801,24 € | 799,47 € (1,77 € ^a) |
| | <i>COSENTYX 150 mg Fertigspritze</i> 2 Stück, PZN: 10626686; AVP: 1.589,51 € | 1.587,74 € (1,77 € ^a) |
| | 3×2 Stück, PZN: 10626692; AVP: 4.653,76 € | 4.651,99 € (1,77 € ^a) |

| | | |
|---|---|-----------------------------------|
| | <i>COSENTYX 300 mg Fertigspritze</i> | |
| | 1 Stück, PZN: 16507215; AVP: 1.589,51 € | 1.587,74 € (1,77 € ^a) |
| | 3×1 Stück, PZN: 16507221; AVP: 4.653,76 € | 4.651,99 € (1,77 € ^a) |
| | <i>COSENTYX 150 mg Fertigpen</i> | |
| | 2 Stück, PZN: 10626700; AVP: 1.589,51 € | 1.587,74 € (1,77 € ^a) |
| | 3×2 Stück, PZN: 10626717; AVP: 4.653,76 € | 4.651,99 € (1,77 € ^a) |
| | <i>COSENTYX 300 mg Fertigpen</i> | |
| | 1 Stück, PZN: 16507190; AVP: 1.589,51 € | 1.587,74 € (1,77 € ^a) |
| | 3×1 Stück, PZN: 16507209; AVP: 4.653,76 € | 4.651,99 € (1,77 € ^a) |
| <p>a: Rabatt nach § 130 Abs. 1 SGB V (Apothekenrabatt, aktuell 1,77 € pro Packung)</p> <p>b: Rabatt nach § 130a Abs. 3b SGB V (Herstellerrabatt, aktuell 10 % auf den Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers für patentfreie, wirkstoffgleiche Arzneimittel)</p> <p>c: Rabatt nach § 130a Abs. 1 SGB V (Herstellerrabatt, aktuell 7 % auf den Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers für nicht festbetragsgebundene Arzneimittel)</p> <p>AVP: Apothekenverkaufspreis (Taxe-VK); GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; PZN: Pharmazentralnummer; SGB: Sozialgesetzbuch</p> <p>Quelle: Lauer-Taxe (Preisstand 01.11.2021, Online-Version)</p> | | |

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-12 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Für die Kostenkalkulation des zu bewertenden Arzneimittels sowie der zweckmäßigen Vergleichstherapie wurden die Apothekenverkaufspreise und wenn zutreffend die Festbeträge der wirtschaftlichsten Präparate herangezogen. Parallel- und Reimporte blieben bei der Berechnung unberücksichtigt. Um die Arzneimittelkosten zu ermitteln, die den Krankenkassen tatsächlich entstehen, wurden die gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte vom Apothekenabgabepreis bzw. dem Festbetrag abgezogen:

- Apothekenabschlag nach § 130, Abs. 1 SGB V
- Herstellerrabatt nach § 130a, Abs. 3b SGB V (aktuell 10 % auf den Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers für patentfreie, wirkstoffgleiche Arzneimittel)

Unter Zuhilfenahme der Lauer-Taxe wurde der fällige Herstellerrabatt, welcher nach § 130a, Abs. 3b SGB V 10 % des Abgabepreises des pharmazeutischen Unternehmers beträgt, für das jeweilige Arzneimittel ermittelt und dieser vom Apothekenabgabepreis bzw. Festbetrag abgezogen. Darüber hinaus wurde der Apothekenabschlag nach § 130, Abs. 1 SGB V in Höhe von 1,77 € ebenfalls subtrahiert.

Zu bewertendes Arzneimittel

Tofacitinib

Gemäß der Fachinformation wird Tofacitinib in der Dosierung 5 mg 2-mal täglich oral eingenommen (3). Nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte ergeben sich folgende Kosten für die GKV:

Packung mit 56 Filmtabletten à 5 mg

987,71 € – 1,77 € (Apothekenrabatt) = 985,94 €

Preis pro Tablette à 5 mg: 985,94 € / 56 = 17,61 €

Packung mit 182 Filmtabletten à 5 mg

3.134,61 € – 1,77 € (Apothekenrabatt) = 3.132,84 €

Preis pro Tablette à 5 mg: 3.132,84 € / 182 = 17,21 €

Für die Packung zu 56 Filmtabletten à 5 mg belaufen sich die Kosten für eine Tablette auf 17,61 €. Im Vergleich dazu ist eine Filmtablette aus der Packung zu 182 Filmtabletten à 5 mg mit 17,21 € um 0,40 € günstiger und somit wirtschaftlicher. Für eine Packung à 182 Filmtabletten ergeben sich für die GKV Kosten in Höhe von 3.132,84 €.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Adalimumab

Gemäß der Fachinformation wird Adalimumab zur Behandlung der AS alle 2 Wochen in einer Dosierung von 40 mg subkutan injiziert (5). Mit der Fertigspritze und dem Fertigpen stehen zwei verschiedene Injektionszubereitungen zur Verfügung. Jede Zubereitung ist in einer Verpackungseinheit zu 2 oder 6 Fertigspritzen bzw. Fertigpens erhältlich. Pro Fertigspritze bzw. Fertigpen sind 40 mg Adalimumab enthalten. Nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte ergeben sich folgende Kosten für die GKV:

Packung mit 2 Fertigspritzen à 40 mg

989,81 € – 1,77 € (Apothekenrabatt) – 77,41 € (Herstellerrabatt) = 910,63 €

Preis pro Fertigspritze à 40 mg: 910,63 € / 2 = 455,32 €

Packung mit 6 Fertigspritzen à 40 mg

2.858,93 € – 1,77 € (Apothekenrabatt) – 228,57 € (Herstellerrabatt) = 2.628,59 €

Preis pro Fertigspritze à 40 mg: 2.628,59 € / 6 = 438,10 €

Packung mit 2 Fertigpens à 40 mg

989,81 € – 1,77 € (Apothekenrabatt) – 77,41 € (Herstellerrabatt) = 910,63 €

Preis pro Fertigpen à 40 mg: 910,63 € / 2 = 455,32 €

Packung mit 6 Fertigpens à 40 mg

2.858,93 € – 1,77 € (Apothekenrabatt) – 228,57 € (Herstellerrabatt) = 2.628,59 €

Preis pro Fertigpen à 40 mg: $2.628,59 \text{ €} / 6 = \underline{438,10 \text{ €}}$

Die Preise für die beiden Injektionsformen Fertigspritze und Fertigpen sind exakt gleich. In der Abpackung zu 2 Einheiten kostet die einzelne Fertigspritze bzw. der einzelne Fertigpen 455,32 €. In der größeren Verpackungseinheit zu 6 Fertigspritzen bzw. Fertigpens entstehen pro Fertigspritze bzw. Fertigpen Kosten in Höhe von 438,10 €. Somit die ist größere Abpackung zu 6 Einheiten die wirtschaftlichste.

Certolizumab pegol

Gemäß der Fachinformation wird Certolizumab pegol subkutan in den Dosierungen 200 mg oder 400 mg verabreicht (6). Es werden entweder 200 mg alle 2 Wochen oder 400 mg alle 4 Wochen injiziert. Nach einer einjährigen Remission kann eine Reduktion der Dosis bzw. ein größerer zeitlicher Abstand zwischen den einzelnen Applikationen erwogen werden, in diesem Fall werden Injektionen zu je 200 mg im Abstand von 4 Wochen verabreicht. Mit der Fertigspritze, dem Fertigpen und der Patrone für das elektromechanische Injektionsgerät ava Connect® (11) stehen 3 Darreichungsformen für Certolizumab pegol zur Verfügung. Jede dieser Darreichungsformen ist in einer Abpackung von 1-mal 2 Stück und 3-mal 2 Stück erhältlich. Pro Einheit (Fertigspritze, Fertigpen, Dosierpatrone) sind 200 mg Certolizumab pegol enthalten. Sollte eine Gabe von 400 mg pro Behandlung notwendig sein, werden dem Patienten 2-mal 200 mg injiziert. Nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte ergeben sich folgende Kosten für die GKV:

Packung mit 2 Fertigspritzen à 200 mg

989,81 € – 1,77 € (Apothekenrabatt) = 988,04 €

Preis pro Fertigspritze à 200 mg: $988,04 \text{ €} / 2 = \underline{494,02 \text{ €}}$

Packung mit 6 Fertigspritzen à 200 mg

2.858,93 € – 1,77 € (Apothekenrabatt) = 2.857,16 €

Preis pro Fertigspritze à 200 mg: $2.857,16 \text{ €} / 6 = \underline{476,19 \text{ €}}$

Packung mit 2 Patronen für Dosiergerät à 200 mg

989,81 € – 1,77 € (Apothekenrabatt) = 988,04 €

Preis pro Patrone für Dosiergerät à 200 mg: $988,04 \text{ €} / 2 = \underline{494,02 \text{ €}}$

Packung mit 6 Patronen für Dosiergerät à 200 mg

2.858,93 € – 1,77 € (Apothekenrabatt) = 2.857,16 €

Preis pro Patrone für Dosiergerät à 200 mg: $2.857,16 \text{ €} / 6 = \underline{476,19 \text{ €}}$

Packung mit 2 Fertigpens à 200 mg $989,81 \text{ €} - 1,77 \text{ € (Apothekenrabatt)} = 988,04 \text{ €}$ Preis pro Fertigpen à 200 mg: $988,04 \text{ €} / 2 = \underline{494,02 \text{ €}}$ *Packung mit 6 Fertigpens à 200 mg* $2.858,93 \text{ €} - 1,77 \text{ € (Apothekenrabatt)} = 2.857,16 \text{ €}$ Preis pro Fertigpen à 200 mg: $2.857,16 \text{ €} / 6 = \underline{476,19 \text{ €}}$

Der Preis für eine Packung à 2 Einheiten beläuft sich sowohl für die Fertigspritzen, die Patronen für das Dosiergerät als auch für die Fertigpens auf 988,04 €. Sowohl die einzelne Fertigspritze, die einzelne Patrone für das Dosiergerät, als auch ein einzelner Fertigpen kosten in dieser Abpackung 494,02 €. Die Kosten für eine Packung mit 6 Einheiten belaufen sich unabhängig von der Darreichungsform auf 2.857,16 €. Die Kosten der einzelnen Fertigspritze, der einzelnen Dosierpatrone oder des einzelnen Fertigpens aus der Packung zu 6 Einheiten pro Stück belaufen sich auf 476,19 €. Die Packungsgröße mit 6 Einheiten erweist sich somit als kostengünstiger. Die Ersparnis pro Einheit beträgt 17,83 €. Zu beachten ist, dass zur Applikation von Certolizumab pegol mittels Patrone ein elektromechanisches Injektionsgerät erforderlich ist. Da die Preise für die Fertigspritzen, Fertigpens und Dosierpatronen dieselben sind, bei der Dosierpatrone jedoch die Mehrkosten für das Injektionsgerät ggf. mitberücksichtigt werden müssen, wurde die Dosierpatrone nicht bei der Berechnung der geringsten Jahrestherapiekosten herangezogen.

Etanercept

Gemäß der Fachinformation werden zur Behandlung der AS 50 mg Etanercept subkutan injiziert (7). Dies kann in einem wöchentlichen Rhythmus mit einer Injektion zu je 50 mg oder 2-mal wöchentlich mit einer Injektion zu je 25 mg erfolgen. Für die Wirkstärke 25 mg stehen Fertigspritzen, Fertigpens sowie Pulver und Lösungsmittel in gefüllten Spritzen zur Herstellung einer Injektionslösung in Abpackungen zu 4, 8 oder 24 Einheiten zur Verfügung. In der Wirkstärke zu 50 mg sind Fertigspritzen und Fertigpens in Verpackungseinheiten zu je 4 bzw. je 12 Stück erhältlich. Nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte ergeben sich folgende Kosten für die GKV:

Packung mit 4 Einheiten von Pulver und Lösungsmittel in gefüllten Spritzen zur Herstellung einer Injektionslösung à 25 mg $690,75 \text{ €} - 1,77 \text{ € (Apothekenrabatt)} - 53,76 \text{ € (Herstellerrabatt)} = 635,22 \text{ €}$ Preis pro Einheit à 25 mg: $635,22 \text{ €} / 4 = \underline{158,81 \text{ €}}$ *Packung mit 8 Einheiten von Pulver und Lösungsmittel in gefüllten Spritzen zur Herstellung einer Injektionslösung à 25 mg* $989,81 \text{ €} - 1,77 \text{ € (Apothekenrabatt)} - 77,41 \text{ € (Herstellerrabatt)} = 910,63 \text{ €}$

Preis pro Einheit à 25 mg: $910,63 \text{ €}/8 = \underline{113,83 \text{ €}}$

Packung mit 24 Einheiten von Pulver und Lösungsmittel in gefüllten Spritzen zur Herstellung einer Injektionslösung à 25 mg

$2.858,93 \text{ €} - 1,77 \text{ € (Apothekenrabatt)} - 228,57 \text{ € (Herstellerrabatt)} = 2.628,59 \text{ €}$

Preis pro Einheit à 25 mg: $2.628,59 \text{ €}/24 = \underline{109,52 \text{ €}}$

Packung mit 4 Fertigspritzen à 25 mg

$690,75 \text{ €} - 1,77 \text{ € (Apothekenrabatt)} - 53,76 \text{ € (Herstellerrabatt)} = 635,22 \text{ €}$

Preis pro Fertigspritze à 25 mg: $635,22 \text{ €}/4 = \underline{158,81 \text{ €}}$

Packung mit 8 Fertigspritzen à 25 mg

$989,81 \text{ €} - 1,77 \text{ € (Apothekenrabatt)} - 77,41 \text{ € (Herstellerrabatt)} = 910,63 \text{ €}$

Preis pro Fertigspritze à 25 mg: $910,63 \text{ €}/8 = \underline{113,83 \text{ €}}$

Packung mit 24 Fertigspritzen à 25 mg

$2.858,93 \text{ €} - 1,77 \text{ € (Apothekenrabatt)} - 228,57 \text{ € (Herstellerrabatt)} = 2.628,59 \text{ €}$

Preis pro Fertigspritze à 25 mg: $2.628,59 \text{ €}/24 = \underline{109,52 \text{ €}}$

Packung mit 4 Fertigpens à 25 mg

$690,75 \text{ €} - 1,77 \text{ € (Apothekenrabatt)} - 53,76 \text{ € (Herstellerrabatt)} = 635,22 \text{ €}$

Preis pro Fertigpen à 25 mg: $635,22 \text{ €}/4 = \underline{158,81 \text{ €}}$

Packung mit 8 Fertigpens à 25 mg

$989,81 \text{ €} - 1,77 \text{ € (Apothekenrabatt)} - 77,41 \text{ € (Herstellerrabatt)} = 910,63 \text{ €}$

Preis pro Fertigpen à 25 mg: $910,63 \text{ €}/8 = \underline{113,83 \text{ €}}$

Packung mit 24 Fertigpens à 25 mg

$2.858,93 \text{ €} - 1,77 \text{ € (Apothekenrabatt)} - 228,57 \text{ € (Herstellerrabatt)} = 2.628,59 \text{ €}$

Preis pro Fertigpen à 25 mg: $2.628,59 \text{ €}/24 = \underline{109,52 \text{ €}}$

Packung mit 4 Fertigspritzen à 50 mg

989,81 € – 1,77 € (Apothekenrabatt) – 77,41 € (Herstellerrabatt) = 910,63 €

Preis pro Fertigspritze à 50 mg: 910,63 €/4 = 227,66 €

Packung mit 12 Fertigspritzen à 50 mg

2.858,93 € – 1,77 € (Apothekenrabatt) – 228,57 € (Herstellerrabatt) = 2.628,59 €

Preis pro Fertigspritze à 50 mg: 2.628,59 €/12 = 219,05 €

Packung mit 4 Fertigpens à 50 mg

989,81 € – 1,77 € (Apothekenrabatt) – 77,41 € (Herstellerrabatt) = 910,63 €

Preis pro Fertigpen à 50 mg: 910,63 €/4 = 227,66 €

Packung mit 12 Fertigpens à 50 mg

2.858,93 € – 1,77 € (Apothekenrabatt) – 228,57 € (Herstellerrabatt) = 2.628,59 €

Preis pro Fertigpen à 50 mg: 2.628,59 €/12 = 219,05 €

Für die Wirkstärke zu je 25 mg sind die Kosten für die jeweiligen Packungsgrößen der Fertigspritzen, Fertigpens sowie Pulver und Lösungsmittel in gefüllten Spritzen zur Herstellung einer Injektionslösung identisch. Mit 109,52 € pro Einheit ist die Abpackung zu 24 Einheiten die wirtschaftlichste.

Für die Wirkstärke zu je 50 mg pro Einheit sind die Kosten für die Fertigspritzen und die Fertigpens ebenfalls identisch, wobei sich die Verpackung mit 12 Einheiten à 50 mg mit 219,05 € pro Einheit als am wirtschaftlichsten erweist.

Golimumab

Gemäß der Fachinformation wird Golimumab in der Wirkstärke 50 mg 1-mal im Monat subkutan verabreicht. Sofern der Patient ein Körpergewicht von mehr als 100 kg aufweist und kein ausreichendes klinisches Ergebnis nach der Verabreichung von 3-4 Dosen erreicht wird, kann die Dosis auf 100 mg pro Monat erhöht werden. Dementsprechend ist Golimumab in den Dosierungen 50 mg und 100 mg sowohl als Fertigspritze als auch als Injektionslösung in einem vorgefertigten Injektor erhältlich. Beide Injektionszubereitungen sind einzeln und in Verpackungseinheiten zu je 3 Stück zu erwerben. Nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte ergeben sich folgende Kosten für die GKV:

Packung mit einer Fertigspritze à 50 mg

989,81 € – 1,77 € (Apothekenrabatt) – 77,41 € (Herstellerrabatt) = 910,63 €

Preis pro Fertigspritze à 50 mg: 910,63 €

Packung mit 3 Fertigspritzen à 50 mg

2.605,68 € – 1,77 € (Apothekenrabatt) – 207,91 € (Herstellerrabatt) = 2.396,00 €

Preis pro Fertigspritze à 50 mg: 2.396,00 € / 3 = 798,67 €

Packung mit einer Fertigspritze à 100 mg

1.827,09 € – 1,77 € (Apothekenrabatt) – 144,38 € (Herstellerrabatt) = 1680,94 €

Preis pro Fertigspritze à 100 mg: 1.680,94 €

Packung mit 3 Fertigspritzen à 100 mg

4.810,17 € – 1,77 € (Apothekenrabatt) – 387,76 € (Herstellerrabatt) = 4.420,64 €

Preis pro Fertigspritze à 100 mg: 4.420,67 € / 3 = 1.473,55 €

Packung mit einem Injektor à 50 mg

989,81 € – 1,77 € (Apothekenrabatt) – 77,41 € (Herstellerrabatt) = 910,63 €

Preis pro Injektor à 50 mg: 910,63 €

Packung mit 3 Injektoren à 50 mg

2.605,68 € – 1,77 € (Apothekenrabatt) – 207,91 € (Herstellerrabatt) = 2.396,00 €

Preis pro Injektor à 50 mg: 2.396,00 € / 3 = 798,67 €

Packung mit einem Injektor à 100 mg

1.827,09 € – 1,77 € (Apothekenrabatt) – 144,38 € (Herstellerrabatt) = 1680,94 €

Preis pro Injektor à 100 mg: 1.680,94 €

Packung mit 3 Injektoren à 100 mg

4.810,17 € – 1,77 € (Apothekenrabatt) – 387,76 € (Herstellerrabatt) = 4.420,64 €

Preis pro Injektor à 100 mg: 4.420,67 € / 3 = 1.473,55 €

Für die Wirkstärke von 50 mg pro Einheit ist die Abpackung mit 3 Stück mit Kosten pro Stück von 798,67 € wirtschaftlichsten. Für Fertigspritze bzw. Injektor mit 100 mg Golimumab ist ebenfalls die Abpackung zu 3 Einheiten mit Kosten pro Stück von 1.473,55 € am wirtschaftlichsten.

Infliximab

Gemäß Fachinformation wird Infliximab intravenös als Infusion in einer Dosierung von 5 mg Infliximab pro Kilogramm Körpergewicht verabreicht (8). Die Infliximab-Infusionen werden alle 6-8 Wochen verabreicht. Zur Therapie stehen Durchstechflaschen mit je 100 mg Wirkstoff in Abpackungen zu 1, 2, 3, 4 und 5 Einheiten von verschiedenen Firmen zur Verfügung. Nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte ergeben sich folgende Arzneimittelkosten für die GKV:

Packung mit einer Durchstechflasche à 100 mg

709,73 € – 1,77 € (Apothekenrabatt) – 54,71 € (Herstellerrabatt) = 653,25 €

Preis pro Durchstechflasche à 100 mg: 653,25 €

Packung mit 2 Durchstechflaschen à 100 mg

1.416,59 € – 1,77 € (Apothekenrabatt) – 111,17 € (Herstellerrabatt) = 1.303,65 €

Preis pro Durchstechflasche à 100 mg: 1.303,65 € / 2 = 651,83 €

Packung mit 3 Durchstechflaschen à 100 mg

2.108,29 € – 1,77 € (Apothekenrabatt) – 167,33 € (Herstellerrabatt) = 1.939,19 €

Preis pro Durchstechflasche à 100 mg: 1.939,19 € / 3 = 646,40 €

Packung mit 4 Durchstechflaschen à 100 mg

2.798,56 € – 1,77 € (Apothekenrabatt) – 223,64 € (Herstellerrabatt) = 2.573,15 €

Preis pro Durchstechflasche à 100 mg: 2.573,15 € / 4 = 643,29 €

Packung mit 5 Durchstechflaschen à 100 mg

3.490,29 € – 1,77 € (Apothekenrabatt) – 280,08 € (Herstellerrabatt) = 3.208,44 €

Preis pro Durchstechflasche à 100 mg: 3.208,44 € / 5 = 641,69 €

Die Verpackungseinheit mit 5 Durchstechflaschen erweist sich nach Abzug von Apotheken- und Herstellerrabatt mit 641,69 € pro Stück als die wirtschaftlichste.

Infliximab kann als Erhaltungstherapie auch subkutan injiziert werden. Es sind Fertigpens und Fertigspritzen à 120 mg in Verpackungseinheiten zu 1, 2, 4 und 6 Stück erhältlich. Die Preise für Fertigpens und Fertigspritzen sind identisch. Am wirtschaftlichsten ist die Verpackungseinheit mit 6 Fertigpens oder Fertigspritzen:

Packung mit 6 Fertigpens oder Fertigspritzen à 120 mg

4.118,17 € – 1,77 € (Apothekenrabatt) – 231,91 € (Herstellerrabatt) = 3.884,49 €

Preis pro Fertigpen/ Fertigspritze à 120 mg: 3.884,49 €/6 = 647,42 €

Secukinumab

Gemäß der Fachinformation werden den Patienten 150 mg Secukinumab monatlich subkutan injiziert (9). Sofern ein klinisches Ansprechen ausbleibt, kann die Dosis auf 300 mg Secukinumab monatlich erhöht werden. Secukinumab ist in der Dosis von 150 mg in den Injektionszubereitungen Fertigspritze, Fertigpen und als Durchstechflasche für die Zubereitung einer Injektionslösung verfügbar. Letztere ist nur als einzelne Durchstechflasche erhältlich, während die Fertigspritze und der Fertigpen in Verpackungseinheiten zu je 2 oder 6 Stück vertrieben werden. Die höhere Wirkstärke von 300 mg Secukinumab ist sowohl als Fertigspritze als auch als Fertigpen in Packungsgrößen zu einem oder 3 Stück erhältlich. Nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte ergeben sich folgende Kosten für die GKV:

Packung mit einer Durchstechflasche à 150 mg

801,24 € – 1,77 € (Apothekenrabatt) = 799,47 €

Preis pro Durchstechflasche à 150 mg: 799,47 €

Packung mit 2 Fertigspritzen à 150 mg

1.589,51 € – 1,77 € (Apothekenrabatt) = 1.587,74 €

Preis pro Fertigspritze à 150 mg: 1.587,74 €/2 = 793,87 €

Packung mit 6 Fertigspritzen à 150 mg

4.653,76 € – 1,77 € (Apothekenrabatt) = 4.651,99 €

Preis pro Fertigspritze à 150 mg: 4.651,99 €/6 = 775,33 €

Packung einer Fertigspritze à 300 mg

1.589,51 € – 1,77 € (Apothekenrabatt) = 1.587,74 €

Preis pro Fertigspritze à 300 mg: 1.587,74 €

Packung mit 3 Fertigspritzen à 300 mg

4.653,76 € – 1,77 € (Apothekenrabatt) = 4.651,99 €

Preis pro Fertigspritze à 300 mg: 4.651,99 €/3 = 1.550,66 €

Packung mit 2 Fertigpens à 150 mg

1.589,51 € – 1,77 € (Apothekenrabatt) = 1.587,74 €

Preis pro Fertigpen à 150 mg: 1.587,74 €/2 = 793,87 €

Packung mit 6 Fertigpens à 150 mg

4.653,76 € – 1,77 € (Apothekenrabatt) = 4.651,99 €

Preis pro Fertigpen à 150 mg: 4.651,99 €/6 = 775,33 €

Packung einem Fertigpen à 300 mg

1.589,51 € – 1,77 € (Apothekenrabatt) = 1587,74 €

Preis pro Fertigpen à 300 mg: 1587,74 €

Packung mit 3 Fertigpens à 300 mg

4.653,76 € – 1,77 € (Apothekenrabatt) = 4.651,99 €

Preis pro Fertigpen à 300 mg: 4.651,99 €/3 = 1.550,66 €

Die Kosten für die Durchstechflasche zur Herstellung einer Injektionslösung à 150 mg belaufen sich auf 799,47 €. Die Preise für die Fertigspritzen und die Fertigpens sind identisch. Am wirtschaftlichsten ist die Verpackungseinheit zu jeweils 6 Fertigspritzen bzw. Fertigpens à 150 mg mit 775,33 € pro Stück. Die Durchstechflasche ist die teuerste Injektionszubereitung. Es ist zudem zu beachten, dass weitere Kosten für die Rekonstitution einer Injektionslösung aus der Durchstechflasche anfallen. Daher wird zur Darstellung der Jahrestherapiekosten im Folgenden nicht auf Secukinumab in der Durchstechflasche Bezug genommen. Für die Wirkstärke von 300 mg Secukinumab ist eine Einheit aus der Packung zu 3 Fertigspritzen bzw. Fertigpens mit 1.550,66 € pro Fertigspritze bzw. Fertigpen am wirtschaftlichsten. Die Kosten der Abpackung zu zwei Fertigspritzen bzw. Fertigpens à 150 mg sind dieselben wie die Kosten der einzelnen Fertigspritzen bzw. Fertigpens in einer Dosis von 300 mg. Analog verhält es sich mit der Packung à 6 Fertigspritzen bzw. Fertigpens in einer Wirkstärke von 150 mg. Für diese fallen dieselben Kosten an wie für die Fertigspritzen bzw. Fertigpens in der Packung zu 3 Einheiten à 300 mg. Für die Bestimmung der minimalen Jahrestherapiekosten können somit beide Varianten herangezogen werden.

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sind diese bei den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen. Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-13 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

Tabelle 3-13: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) | Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe | Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung | Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc. | Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr |
|--|---|--|--|---|
| Zu bewertendes Arzneimittel | | | | |
| Tofacitinib | bDMARD-naive Patienten mit AS (Teilpopulation 1) und bDMARD-erfahrene Patienten mit AS (Teilpopulation 2) | Untersuchung auf Infektionen (während und nach der Behandlung) | 1× monatlich (1× nach der Therapie) | 12 (1) |
| | | Test auf Hepatitis-B-Virus- (HBV-) Infektion (vor Beginn der Therapie) | 1× vor Beginn der Therapie | 1 |

| | | | | |
|---------------------------------------|---|---|--|------------------|
| | | Untersuchung auf Tuberkulose (vor und während der Behandlung) | 1× vor Beginn der Therapie 1× monatlich | 1 12 |
| | | Hautuntersuchungen (regelmäßig) | 1× pro Jahr | 1 |
| Zweckmäßige Vergleichstherapie | | | | |
| Adalimumab | bDMARD-naive Patienten mit AS (Teilpopulation 1) und bDMARD-erfahrene Patienten mit AS (Teilpopulation 2) | Untersuchung auf Infektionen (vor, während und nach der Behandlung) | (1× vor der Therapie) 1× monatlich (1× monatlich über 4 Monate nach der Therapie) | (1) 12 (4) |
| | | Test auf HBV-Infektion (vor Beginn der Therapie) | 1× vor Beginn der Therapie | 1 |
| | | Untersuchung auf Tuberkulose (vor der Behandlung) | 1× vor Beginn der Therapie | 1 |
| | | Hautuntersuchungen (regelmäßig) | 1× pro Jahr | 1 |
| Certolizumab pegol | bDMARD-naive Patienten mit AS (Teilpopulation 1) und bDMARD-erfahrene Patienten mit AS (Teilpopulation 2) | Untersuchung auf Infektionen (vor, während und nach der Behandlung) | (1× vor der Therapie) 1× monatlich (1× monatlich über bis zu 5 Monate nach der Therapie) | (1) 12 (5) |
| | | Test auf HBV-Infektion (vor Beginn der Therapie) | 1× vor Beginn der Therapie | 1 |
| | | Untersuchung auf Tuberkulose (vor der Behandlung) | 1× vor Beginn der Therapie | 1 |
| | | Hautuntersuchungen (regelmäßig) | 1× pro Jahr | 1 |
| Etanercept | bDMARD-naive Patienten mit AS (Teilpopulation 1) und bDMARD-erfahrene Patienten mit AS (Teilpopulation 2) | Untersuchung auf Infektionen (vor, während und nach der Behandlung) | (1× vor der Therapie) 1× monatlich (1× nach der Therapie) | (1) 12 (1) |
| | | Test auf HBV-Infektion (vor Beginn der Therapie) | 1× vor Beginn der Therapie | 1 |
| | | Untersuchung auf Tuberkulose (vor der Behandlung) | 1× vor Beginn der Therapie | 1 |
| | | Hautuntersuchungen (regelmäßig) | 1× pro Jahr | 1 |

| | | | | |
|--|---|---|--|------------------|
| Golimumab | bDMARD-naive Patienten mit AS (Teilpopulation 1) und bDMARD-erfahrene Patienten mit AS (Teilpopulation 2) | Untersuchung auf Infektionen (vor, während und nach der Behandlung) | (1× vor der Therapie) 1× monatlich (1× monatlich über bis zu 5 Monate nach der Therapie) | (1) 12 (5) |
| | | Test auf HBV-Infektion (vor Beginn der Therapie) | 1× vor Beginn der Therapie | 1 |
| | | Untersuchung auf Tuberkulose (vor der Behandlung) | 1× vor Beginn der Therapie | 1 |
| | | Hautuntersuchungen (regelmäßig) | 1× pro Jahr | 1 |
| Infliximab | bDMARD-naive Patienten mit AS (Teilpopulation 1) und bDMARD-erfahrene Patienten mit AS (Teilpopulation 2) | Untersuchung auf Infektionen (vor, während und nach der Behandlung) | (1× vor der Therapie) 1× monatlich (1× monatlich über bis zu 6 Monate nach der Therapie) | (1) 12 (6) |
| | | Test auf HBV-Infektion (vor Beginn der Therapie) | 1× vor Beginn der Therapie | 1 |
| | | Untersuchung auf Tuberkulose (vor der Behandlung) | 1× vor Beginn der Therapie | 1 |
| | | Hautuntersuchungen (regelmäßig) | 1× pro Jahr | 1 |
| | | Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern | 1× pro Behandlung | 6,5-8,7 |
| | | Intravenöse Infusion und nachfolgende Überwachung, Dauer 3-4 h | 1× pro Behandlung | 6,5-8,7 |
| Secukinumab | bDMARD-naive Patienten mit AS (Teilpopulation 1) und bDMARD-erfahrene Patienten mit AS (Teilpopulation 2) | Untersuchung auf Tuberkulose (vor der Behandlung) | 1× vor Beginn der Therapie | Eventualposition |
| AS: Ankylosierende Spondylitis, bDMARD: biologisches krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum (<i>biological disease-modifying antirheumatic drug</i>), HBV: Hepatitis-B-Virus, KG: Körpergewicht | | | | |

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-13 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Die Angaben zu den zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen wurden den Fachinformationen von Tofacitinib und denen der jeweiligen zweckmäßigen Vergleichstherapien entnommen. Es werden nur Leistungen aufgeführt, die unmittelbar mit der Anwendung des Arzneimittels in Zusammenhang stehen. Darüber hinaus anfallende Kosten, die durch Applikation des Arzneimittels, Kontrolle des Behandlungserfolgs bzw. des Krankheitsverlaufs, Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie z.B. Blutbildbestimmungen) und ärztliche Honorarleistungen entstehen, fallen nicht darunter und werden entsprechend nicht berücksichtigt.

Zu bewertendes Arzneimittel

Tofacitinib

Gemäß der Fachinformation zu XELJANZ® sind Patienten während und nach der Behandlung mit Tofacitinib engmaschig auf die Entwicklung von Anzeichen und Symptomen einer Infektion zu überwachen (3). Hierfür werden 12 Untersuchungen pro Jahr veranschlagt.

Vor Aufnahme der Tofacitinib-Therapie soll eine Untersuchung auf eine Virushepatitis entsprechend den klinischen Leitlinien erfolgen.

Außerdem ist die Untersuchung und Testung auf eine aktive oder latente Tuberkuloseinfektion vor und während der Behandlung erforderlich. Bei dieser Position wird zwischen der Testung vor der Behandlung, die eine Röntgenübersichtsaufnahme des Brustkorbs sowie einen Interferon-gamma-Freisetzungstest erfordert, und der engmaschigen Testung 1-mal monatlich während der Behandlung unterschieden. Für die 1-mal monatliche Untersuchung auf eine aktive oder latente Tuberkuloseinfektion wird eine Tuberkulintestung im Rahmen der Überwachung von Infektionen veranschlagt.

Darüber hinaus werden regelmäßige Früherkennungsuntersuchungen auf Hautkrebs, insbesondere bei Patienten mit einem erhöhten Risiko für desgleichen, empfohlen. Hierfür wird eine Untersuchung pro Jahr angesetzt.

Weitere empfohlene Maßnahmen wie die Bestimmung von Leukozyten, Hämoglobin und Lipidwerten werden nicht abgebildet, da diese regelhafte Labor- und Honorarleistungen darstellen.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Adalimumab

Gemäß der Fachinformation müssen Patienten, die Adalimumab verabreicht bekommen, vor, während und nach der Behandlung engmaschig auf das Auftreten von Infektionen, einschließlich Tuberkulose, überwacht werden (5). Hierfür werden 12 Untersuchungen pro Jahr veranschlagt.

Es wird explizit darauf hingewiesen, dass vor der Behandlung mit Adalimumab eine Untersuchung und Testung auf eine aktive oder latente Tuberkuloseinfektion durchgeführt werden muss. Bei dieser Position wird zwischen der Testung vor der Behandlung, welche eine Röntgenübersichtsaufnahme des Brustkorbs sowie einen Interferon-gamma-Freisetzungstest erfordert, und der engmaschigen Testung 1-mal monatlich während der Behandlung unterschieden. Für die 1-mal monatliche Untersuchung auf eine aktive oder latente Tuberkuloseinfektion wird eine Tuberkulintestung im Rahmen der Überwachung von Infektionen veranschlagt.

Vor Aufnahme der Adalimumab-Therapie müssen die Patienten auf eine HBV-Infektion untersucht werden.

Darüber hinaus werden regelmäßige Früherkennungsuntersuchungen auf Hautkrebs, insbesondere bei Patienten mit einem erhöhten Risiko für desgleichen, empfohlen. Hierfür wird eine Untersuchung pro Jahr angesetzt.

Certolizumab pegol

Gemäß der Fachinformation müssen Patienten, die Certolizumab pegol verabreicht bekommen, vor, während und nach der Behandlung engmaschig auf Anzeichen und Symptome von Infektionen, einschließlich Tuberkulose, überwacht werden (6). Hierfür werden 12 Untersuchungen pro Jahr veranschlagt.

Es wird explizit darauf hingewiesen, dass vor der Behandlung mit Certolizumab pegol eine Untersuchung und Testung auf eine aktive oder latente Tuberkuloseinfektion durchgeführt werden muss. Bei dieser Position wird zwischen der Testung vor der Behandlung, welche eine Röntgenübersichtsaufnahme des Brustkorbs sowie einen Interferon-gamma-Freisetzungstest erfordert, und der engmaschigen Testung 1-mal monatlich während der Behandlung unterschieden. Für die 1-mal monatliche Untersuchung auf eine aktive oder latente Tuberkuloseinfektion wird eine Tuberkulintestung im Rahmen der Überwachung von Infektionen veranschlagt.

Vor Aufnahme der Certolizumab pegol-Therapie müssen die Patienten auf eine HBV-Infektion untersucht werden.

Darüber hinaus werden regelmäßige Früherkennungsuntersuchungen auf Hautkrebs, insbesondere bei Patienten mit einem erhöhten Risiko für desgleichen, empfohlen. Hierfür wird eine Untersuchung pro Jahr angesetzt.

Etanercept

Gemäß der Fachinformation sind Patienten vor, während und nach der Behandlung mit Etanercept engmaschig auf die Entwicklung von Anzeichen und Symptomen einer Infektion zu überwachen (7). Hierfür werden 12 Untersuchungen pro Jahr veranschlagt.

Vor der Aufnahme einer Etanercept-Therapie sollte untersucht werden, ob bei dem Patienten eine HBV-Infektion vorliegt.

Vor Therapiebeginn müssen die Patienten im Hinblick auf eine aktive oder latente Tuberkuloseinfektion untersucht werden. Die 1-mal monatliche Tuberkulintestung, die bei den vorangegangenen Präparaten im Rahmen der Überwachung von Infektionen veranschlagt wird, entfällt hier, da laut Fachinformation für Etanercept eine Untersuchung auf Tuberkulose nur vor der Behandlung erforderlich ist.

Darüber hinaus werden regelmäßige Früherkennungsuntersuchungen auf Hautkrebs, insbesondere bei Patienten mit einem erhöhten Risiko für desgleichen, empfohlen. Hierfür wird eine Untersuchung pro Jahr angesetzt.

Golimumab

Gemäß der Fachinformation müssen Patienten, die Golimumab verabreicht bekommen, vor, während und nach der Behandlung engmaschig auf Anzeichen und Symptome von Infektionen, einschließlich Tuberkulose, überwacht werden (4). Hierfür werden 12 Untersuchungen pro Jahr veranschlagt.

Es wird explizit darauf hingewiesen, dass vor der Behandlung mit Golimumab eine Untersuchung und Testung auf eine aktive oder latente Tuberkuloseinfektion durchgeführt werden muss. Bei dieser Position wird zwischen der Testung vor der Behandlung, welche eine Röntgenübersichtsaufnahme des Brustkorbs sowie einen Interferon-gamma-Freisetzungstest erfordert, und der engmaschigen Testung 1-mal monatlich während der Behandlung unterschieden. Für die 1-mal monatliche Untersuchung auf eine aktive oder latente Tuberkuloseinfektion wird eine Tuberkulintestung im Rahmen der Überwachung von Infektionen veranschlagt.

Vor Aufnahme der Golimumab-Therapie müssen die Patienten auf eine HBV-Infektion untersucht werden.

Darüber hinaus werden regelmäßige Früherkennungsuntersuchungen auf Hautkrebs, insbesondere bei Patienten mit einem erhöhten Risiko für desgleichen, empfohlen. Hierfür wird eine Untersuchung pro Jahr angesetzt.

Infliximab

Gemäß der Fachinformation müssen Patienten, die Infliximab verabreicht bekommen, vor, während und nach der Behandlung engmaschig auf Anzeichen und Symptome von Infektionen, einschließlich Tuberkulose, überwacht werden (8). Hierfür werden 12 Untersuchungen pro Jahr veranschlagt.

Es wird explizit darauf hingewiesen, dass vor der Behandlung mit Infliximab eine Untersuchung und Testung auf eine aktive oder latente Tuberkuloseinfektion durchgeführt werden muss. Bei dieser Position wird zwischen der Testung vor der Behandlung, welche eine Röntgenübersichtsaufnahme des Brustkorbs sowie einen Interferon-gamma-Freisetzungstest erfordert, und der engmaschigen Testung 1-mal monatlich während der Behandlung unterschieden. Für die 1-mal monatliche Untersuchung auf eine aktive oder latente

Tuberkuloseinfektion wird eine Tuberkulintestung im Rahmen der Überwachung von Infektionen veranschlagt.

Vor Aufnahme der Infliximab-Therapie müssen die Patienten auf eine HBV-Infektion untersucht werden.

Darüber hinaus werden regelmäßige Früherkennungsuntersuchungen auf Hautkrebs, insbesondere bei Patienten mit einem erhöhten Risiko für desgleichen, empfohlen. Hierfür wird eine Untersuchung pro Jahr angesetzt.

Neben den Kosten für Untersuchungen des Patienten sind auch Aufwendungen für die Herstellung der intravenös zu verabreichenden Infusionslösung, die Verabreichung der Infusion (Dauer: 2 h) und die anschließende Überwachung des Patienten hinsichtlich akuter infusionsbedingter Reaktionen für 1-2 Stunden notwendig, hierfür fallen pro Behandlung Kosten für die ambulante Betreuung an. Diese Kosten entfallen, wenn Infliximab als Erhaltungstherapie subkutan injiziert wird.

Secukinumab

Gemäß der Fachinformation darf Secukinumab bei Patienten mit aktiver Tuberkulose nicht angewendet werden (9). Es wird jedoch nicht eindeutig darauf hingewiesen, dass sich jeder Patient vor der Secukinumab-Behandlung einer Tuberkulose-Testung unterziehen muss, deshalb wird die Tuberkulose-Untersuchung als Eventualposition gelistet.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-14 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-13 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-14: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

| Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung | Kosten pro Leistung in Euro |
|---|--|
| Test auf HBV-Infektion <ul style="list-style-type: none"> Nachweis von HBsAg (EBM: 32781) HBc-Antikörper (EBM: 32614) HBs-Antikörper (EBM: 32617) Hepatitis B-Virus-DNA oder Hepatitis C-Virus-RNA, quantitativ (EBM 32823) | 5,50 5,90 5,50 89,50 |
| Untersuchung auf Tuberkulose <ul style="list-style-type: none"> Quantitative Bestimmung einer in-vitro Interferon-gamma Freisetzung nach ex-vivo Stimulation mit Antigenen (mindestens ESAT-6 und CFP-10) spezifisch für Mycobacterium tuberculosis-complex (außer BCG) bei Patienten (EBM: 32670) Röntgenübersichtsaufnahme der Brustorgane (EBM: 34241) | 58,00 16,24 |
| Untersuchung auf Infektionen <ul style="list-style-type: none"> Nachweis von HIV-1- und HIV-2-Antikörpern und von HIV-p24-Antigen (EBM: 32575) Differenzial-Blutbild (EBM: 32051) GOT (EBM: 32069) GPT (EBM: 32070) Gamma-GT (EBM: 32071) einschließlich Tuberkulostest: Tuberkulintestung (EBM: 02200) | 4,45 0,40 0,25 0,25 0,25 1,00 |
| Hautuntersuchungen: Früherkennungsuntersuchung auf Hautkrebs (EBM: 01745) | 28,14 |
| Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe) ^a | 71,00 |
| ambulante Praxisbetreuung/Infusion (EBM: 01510) | 49,28 |
| <p>a: Abrechnung über den „Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitung aus Stoffen (§§ 4 und 5 der Arzneimittelpreisverordnung)“ Anlage 3 Teil 7 Nr. 6 (12, 13)</p> <p>BCG: Bacillus Calmette-Guérin; CFP-10: 10 kDa culture filtrate antigen; DNA: Desoxyribonukleinsäure; EBM: Einheitlicher Bewertungsmaßstab; ESAT-6: 6 kDa early secretory antigenic target; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; GOT: Glutamat-Oxalat-Transaminase; GPT: Glutamat-Pyruvat-Transaminase; GT: Glutamyltransferase; HBc: Hepatitis B-Core; HBs: Hepatitis B-Surface; HBsAg: HBV-Oberflächenantigen; HBV: Hepatitis-B-Virus; HIV: Humanes Immundefizienz-Virus; RNA: Ribonukleinsäure</p> <p>Quelle: Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV) (14)</p> | |

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-14 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Zur Ermittlung der zusätzlich notwendigen und sonstigen GKV-Leistungen wurden die entsprechenden Fachinformationen des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapien verwendet (3-9, 15, 16). Zur Ermittlung der Kosten der entsprechenden Leistungen wurde die Hilfstaxe (13) sowie der Einheitliche Bewertungsmaßstab der Kassenärztlichen Bundesvereinigung (14) herangezogen.

Geben Sie in Tabelle 3-15 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-13 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-14 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-15: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) | Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe | Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung | Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro |
|--|---|---|--|
| Zu bewertendes Arzneimittel | | | |
| Tofacitinib | bDMARD-naive Patienten mit AS (Teilpopulation 1) und bDMARD-erfahrene Patienten mit AS (Teilpopulation 2) | Bei oraler Verabreichung | |
| | | Untersuchung auf Infektionen (während und nach der Behandlung, inkl. Tuberkulintestung) | $12 \times (4,45 + 0,40 + 0,25 + 0,25 + 0,25 + 1,00)$: <u>79,20</u> |
| | | Test auf HBV-Infektion (vor Beginn der Therapie) | $1 \times (5,50 + 5,90 + 5,50 + 89,50)$: <u>106,40</u> |
| | | Untersuchung auf Tuberkulose (vor der Behandlung) | $1 \times (58,00 + 16,24)$: <u>74,24</u> |
| | | Hautuntersuchungen (regelmäßig) | $1 \times 28,14$: <u>28,14</u> |
| | | <i>Summe Zusatzkosten</i> | 287,98 |
| Zweckmäßige Vergleichstherapie | | | |
| Adalimumab | bDMARD-naive Patienten mit AS (Teilpopulation 1) und bDMARD-erfahrene Patienten mit AS (Teilpopulation 2) | Bei subkutaner Injektion | |
| | | Untersuchung auf Infektionen (während und nach der Behandlung, inkl. Tuberkulintestung) | $12 \times (4,45 + 0,40 + 0,25 + 0,25 + 0,25 + 1,00)$: <u>79,20</u> |
| | | Test auf HBV-Infektion (vor Beginn der Therapie) | $1 \times (5,50 + 5,90 + 5,50 + 89,50)$: <u>106,40</u> |
| | | Untersuchung auf Tuberkulose (vor der Behandlung) | $1 \times (58,00 + 16,24)$: <u>74,24</u> |
| | | Hautuntersuchungen (regelmäßig) | $1 \times 28,14$: <u>28,14</u> |
| | | <i>Summe Zusatzkosten</i> | 287,98 |

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) | Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe | Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung | Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro |
|---|--|--|---|
| Certolizumab pegol | bDMARD-naive Patienten mit AS (Teilpopulation 1) und bDMARD- erfahrene Patienten mit AS (Teilpopulation 2) | Bei subkutaner Injektion | |
| | | Untersuchung auf Infektionen (während und nach der Behandlung, inkl. Tuberkulintestung) | $12 \times (4,45 + 0,40 + 0,25 + 0,25 + 0,25 + 1,00)$: <u>79,20</u> |
| | | Test auf HBV-Infektion (vor Beginn der Therapie) | $1 \times (5,50 + 5,90 + 5,50 + 89,50)$: <u>106,40</u> |
| | | Untersuchung auf Tuberkulose (vor der Behandlung) | $1 \times (58,00 + 16,24)$: <u>74,24</u> |
| | | Hautuntersuchungen (regelmäßig) | <u>1</u> \times <u>28,14</u> : <u>28,14</u> |
| | | <i>Summe Zusatzkosten</i> | 287,98 |
| Etanercept | bDMARD-naive Patienten mit AS (Teilpopulation 1) und bDMARD- erfahrene Patienten mit AS (Teilpopulation 2) | Bei subkutaner Injektion | |
| | | Untersuchung auf Infektionen (während und nach der Behandlung) | $12 \times (4,45 + 0,40 + 0,25 + 0,25 + 0,25)$: 67,20 |
| | | Test auf HBV-Infektion (vor Beginn der Therapie) | $5,50 + 5,90 + 5,50 + 89,50$: <u>106,40</u> |
| | | Untersuchung auf Tuberkulose (vor der Behandlung) | $58,00 + 16,24$: <u>74,24</u> |
| | | Hautuntersuchungen (regelmäßig) | <u>1</u> \times <u>28,14</u> : <u>28,14</u> |
| | | <i>Summe Zusatzkosten</i> | 275,98 |
| Golimumab | bDMARD-naive Patienten mit AS (Teilpopulation 1) und bDMARD- erfahrene Patienten mit AS (Teilpopulation 2) | Bei subkutaner Injektion | |
| | | Untersuchung auf Infektionen (während und nach der Behandlung, inkl. Tuberkulintestung) | $12 \times (4,45 + 0,40 + 0,25 + 0,25 + 0,25 + 1,00)$: <u>79,20</u> |
| | | Test auf HBV-Infektion (vor Beginn der Therapie) | $1 \times (5,50 + 5,90 + 5,50 + 89,50)$: <u>106,40</u> |
| | | Untersuchung auf Tuberkulose (vor und während der Behandlung) | $1 \times (58,00 + 16,24)$: <u>74,24</u> |
| | | Hautuntersuchungen (regelmäßig) | <u>1</u> \times <u>28,14</u> : <u>28,14</u> |
| | | <i>Summe Zusatzkosten</i> | 287,98 |

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) | Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe | Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung | Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro | | |
|--|--|--|--|---|---|
| Infliximab | bDMARD-naive Patienten mit AS (Teilpopulation 1) und bDMARD- erfahrene Patienten mit AS (Teilpopulation 2) | Bei intravenöser Infusion | | | |
| | | Untersuchung auf Infektionen (während und nach der Behandlung, inkl. Tuberkulintestung) | $12 \times (4,45 + 0,40 + 0,25 + 0,25 + 0,25 + 1,00)$: <u>79,20</u> | | |
| | | Test auf HBV-Infektion (vor Beginn der Therapie) | $1 \times (5,50 + 5,90 + 5,50 + 89,50)$: <u>106,40</u> | | |
| | | Untersuchung auf Tuberkulose (vor und während der Behandlung) | $1 \times (58,00 + 16,24)$: <u>74,24</u> | | |
| | | Hautuntersuchungen (regelmäßig) | <u>1</u> \times <u>28,14</u> : <u>28,14</u> | | |
| | | Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern | $6,5 \times 71,00$ bis $8,7 \times 71,00$: <u>461,50-617,70</u> | | |
| | | Intravenöse Infusion und nachfolgende Überwachung, Dauer 3-4 h | $6,5 \times 49,28$ bis $8,7 \times 71,00$: <u>320,32-428,74</u> | | |
| | | <i>Summe Zusatzkosten</i> | 1.069,80-1.334,42 | | |
| | | Bei subkutaner Injektion | | | |
| | | Untersuchung auf Infektionen (während und nach der Behandlung, inkl. Tuberkulintestung) | $12 \times (4,45 + 0,40 + 0,25 + 0,25 + 0,25 + 1,00)$: <u>79,20</u> | | |
| | | Test auf HBV-Infektion (vor Beginn der Therapie) | $1 \times (5,50 + 5,90 + 5,50 + 89,50)$: <u>106,40</u> | | |
| | | Untersuchung auf Tuberkulose (vor und während der Behandlung) | $1 \times (58,00 + 16,24)$: <u>74,24</u> | | |
| | | Hautuntersuchungen (regelmäßig) | <u>1</u> \times <u>28,14</u> : <u>28,14</u> | | |
| | | <i>Summe Zusatzkosten</i> | 287,98 | | |
| | | Secukinumab | bDMARD-naive Patienten mit AS (Teilpopulation 1) und bDMARD- erfahrene Patienten mit AS (Teilpopulation 2) | Bei subkutaner Injektion | |
| | | | | Untersuchung auf Tuberkulose (vor der Behandlung) | (Eventualposition: <u>1</u> \times (58,00 + 16,24): <u>74,24</u>) |
| | | | | <i>Summe Zusatzkosten</i> | 0-74,24 |
| AS: Ankylosierende Spondylitis, bDMARD: biologisches krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum (<i>biological disease-modifying antirheumatic drug</i>), HBV: Hepatitis-B-Virus, KG: Körpergewicht | | | | | |

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-16 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen sie dabei bitte auch die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Jahr sowie Kosten gemäß Hilfstaxe pro Jahr getrennt voneinander aus. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-16: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) | Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe | Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in € | Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in € | Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in € | Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro |
|--|---|--|---|--|--|
| Zu bewertendes Arzneimittel | | | | | |
| Tofacitinib | bDMARD-naive Patienten mit AS (Teilpopulation 1) und bDMARD-erfahrene Patienten mit AS (Teilpopulation 2) | 12.565,79 € | 287,98 € | keine | 12.853,77 € |
| Zweckmäßige Vergleichstherapie | | | | | |
| Adalimumab | bDMARD-naive Patienten mit AS (Teilpopulation 1) und bDMARD-erfahrene Patienten mit AS (Teilpopulation 2) | 11.434,37 € | 287,98 € | keine | 11.722,35 € |
| Certolizumab pegol | bDMARD-naive Patienten mit AS (Teilpopulation 1) und bDMARD-erfahrene Patienten mit AS (Teilpopulation 2) | 6.190,51 € – 12.428,65 € | 287,98 € | keine | 6.478,49 € – 12.716,63 € |

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) | Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe | Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in € | Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in € | Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in € | Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro |
|--|---|---|--|--|---|
| Etanercept | bDMARD-naive Patienten mit AS (Teilpopulation 1) und bDMARD-erfahrene Patienten mit AS (Teilpopulation 2) | 11.412,46 € | 275,98 € | keine | 11.688,44 € |
| Golimumab | bDMARD-naive Patienten mit AS (Teilpopulation 1) und bDMARD-erfahrene Patienten mit AS (Teilpopulation 2) | <u>Normaldosis:</u> 9.584,00 € <u>Erwägung:</u> bei > 100 kg: 17.682,56 € | 287,98 € | keine | <u>Normaldosis:</u> 9.871,98 € <u>Erwägung:</u> bei > 100 kg: 17.970,54 € |
| Infliximab | bDMARD-naive Patienten mit AS (Teilpopulation 1) und bDMARD-erfahrene Patienten mit AS (Teilpopulation 2) | <u>Infusion:</u> 16.683,89 € - 22.330,74 € Subkutane Injektion: 16.897,79 € | <u>Infusion:</u> 608,30 € - 716,72 € Subkutane Injektion: 287,98 € | <u>Infusion:</u> 461,50 € - 617,70 € Subkutane Injektion: keine | <u>Infusion:</u> 17.753,69 € - 23.665,16 € Subkutane Injektion: 17.185,51 € |
| Secukinumab | bDMARD-naive Patienten mit AS (Teilpopulation 1) und bDMARD-erfahrene Patienten mit AS (Teilpopulation 2) | 9.303,98 € - 18.607,96 € | 0-74,24 | keine | 9.303,98 € - 18.682,20 € |
| AS: Ankylosierende Spondylitis, bDMARD: biologisches krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum (<i>biological disease-modifying antirheumatic drug</i>), KG: Körpergewicht | | | | | |

Die Berechnung der Jahrestherapiekosten in Tabelle 3-16 ist ebenfalls der beigefügten Excel-Tabelle zu entnehmen (2). Um die günstigsten Jahrestherapiekosten für das jeweilige Arzneimittel zu ermitteln, wurden die Tabelle 3-12 in aufgeführten Packungen und Wirkstärken herangezogen.

Zu bewertendes Arzneimittel

Tofacitinib

Die wirtschaftlichste Packungsgröße von XELJANZ® ist die Packung zu 182 Filmtabletten à 5 mg Tofacitinib pro Tablette zu einem Preis von 3.132,84 € (Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130a SGB V). Bei einem Jahresverbrauch von 730 Tabletten ergeben sich Jahresarzneimittelkosten in Höhe von 12.565,79 €. Der Betrag ist für genau 730 Tabletten berechnet. Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen belaufen sich auf 287,98 €, sodass die Gesamtjahrestherapiekosten **12.853,77 €** betragen.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Adalimumab

Für den Wirkstoff Adalimumab stehen Fertigarzneimittel von verschiedenen Herstellern zur Verfügung. Die niedrigsten Jahresarzneimittelkosten ergeben sich mit dem Präparat Humira® in der Packungsgröße zu 6 Fertigspritzen oder Fertigpens mit jeweils 40 mg Adalimumab pro Einheit zu einem Preis von 2.628,59 € (Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130a SGB V). Bei einem Jahresverbrauch von 26,1 Fertigspritzen oder 26,1 Fertigpens betragen die Jahresarzneimittelkosten 11.434,37 €. Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen belaufen sich auf 287,98 €, sodass die Gesamtjahrestherapiekosten **11.722,35 €** betragen.

Certolizumab pegol

Die Angabe der Jahrestherapiekosten von Certolizumab pegol erfolgt in Spannen. Die wirtschaftlichsten Packungsgrößen von CIMZIA sind die Packungen zu 3 × 2 Fertigspritzen oder Fertigpens à 200 mg Wirkstoff zu einem Preis von 2.857,16 € (Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130a SGB V). Die minimalen Jahresarzneimittelkosten betragen **6.190,51 €** und fallen für 4-wöchige Gaben von 200 mg Certolizumab pegol nach einer einjährigen Remission an (13,0 Anwendungen). Die maximalen Jahresarzneimittelkosten betragen **12.428,65 €** und fallen für eine übliche Dosierung von 200 mg alle 2 Wochen an (26,1 Anwendungen). Eine Gabe von 400 mg Certolizumab pegol alle 4 Wochen (2 Fertigspritzen oder Fertigpens à 200 mg) ist ebenso möglich. Die hierfür anfallenden Kosten betragen bei 13,0 Anwendungen 12.381,03 € und fallen damit in die angegebene Spanne. Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen belaufen sich auf 287,91 €, sodass die Gesamtjahrestherapiekosten zwischen **6.478,49 €** und **12.716,63 €** liegen.

Die angegebenen Beträge wurden immer genau für die notwendige Anzahl an Fertigspritzen oder Fertigpens berechnet.

Etanercept

Für den Wirkstoff Etanercept stehen Fertigarzneimittel von verschiedenen Herstellern zur Verfügung. Die niedrigsten Jahresarzneimittelkosten ergeben sich mit dem Präparat ENBREL in der Packungsgröße zu 12 Fertigspritzen oder Fertigpens mit jeweils 50 mg Etanercept pro Einheit zu einem Preis von 2.628,59 € (Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130a SGB V). Bei einem Jahresverbrauch von 52,1 Fertigspritzen oder 52,1 Fertigpens betragen die Jahresarzneimittelkosten 11.412,46 €. Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen belaufen sich auf 275,98 €, sodass die Gesamtjahrestherapiekosten **11.688,44 €** betragen.

Golimumab

Das Fertigarzneimittel SIMPONI ist sowohl als Fertigspritze als auch als vorgefüllter Injektor erhältlich. Die Preise sind für beide Applikationsformen identisch. Die wirtschaftlichste Packungsgröße enthält 3 Fertigspritzen oder 3 Injektoren mit je 50 mg Wirkstoff zu einem Preis von 2.396,00 € (Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130a SGB V). Bei einem Jahresverbrauch von 12 Einheiten betragen die jährlichen Arzneimittelkosten 9.584,00 €. Die zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen betragen 287,98 €, sodass sich die jährlichen Gesamttherapiekosten insgesamt auf **9.871,98 €** belaufen. Bei einem Patienten mit einem Körpergewicht von mehr als 100 kg und einem nicht ausreichenden klinischen Ansprechen wird empfohlen, die Dosis auf 100 mg 1-mal monatlich zu erhöhen. Für eine monatliche Applikation von 100 mg mit Fertigspritzen oder Injektoren in der wirtschaftlichsten Packung mit 3 Einheiten zu einem Preis von 4.420,64 € entstehen jährliche Arzneimittelkosten in Höhe von 17.682,56 €. Die jährlichen Gesamttherapiekosten belaufen sich unter Berücksichtigung der notwendigen GKV-Leistungen in Höhe von 287,98 € auf **17.970,54 €**. Zur Berechnung der Kosten wurden stets die genaue benötigte Anzahl an Fertigspritzen bzw. Injektoren zu Grunde gelegt.

Infliximab

Für den Wirkstoff Infliximab stehen Fertigarzneimittel von verschiedenen Herstellern zur Verfügung. Die niedrigsten Jahresarzneimittelkosten für die intravenöse Infusion ergeben sich mit dem Präparat REMICADE® in der Packungsgröße zu 5 Durchstechflaschen mit je 100 mg Infliximab pro Einheit zu einem Preis von 3.208,44 € (Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130a SGB V). Infliximab wird den Patienten alle 6-8 Wochen dem Körpergewicht entsprechend intravenös infundiert, sodass pro Jahr rechnerisch 6,5-8,7 Anwendungen erfolgen. Für die Berechnung der Kosten von Infliximab wird von einem durchschnittlichen deutschen Erwachsenen mit einem Gewicht von 77 kg ausgegangen (1). Da der Bedarf an Wirkstoff pro Kilogramm Körpergewicht bei 5 mg liegt, werden für einen 77 kg schweren Patienten pro Infusion 385 mg Wirkstoff benötigt. Dies entspricht unter Berücksichtigung des Verwurfs 4 Durchstechflaschen à 100 mg pro Anwendung. Die jährlichen Arzneimittelkosten belaufen sich bei 6,5-8,7 Anwendungen auf 16.683,89 €-22.330,74 €. Für die Herstellung der Infusionen fallen nach Maßgabe der Hilfstaxe 461,50 €-617,70 € an. Die zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen beinhalten auch die regelmäßige Verabreichung der Infusion, sowie die nachträgliche 1-2-stündige Beobachtung des Patienten und liegen zwischen 608,30 € und 716,72 €. Unter Berücksichtigung der

aufgeführten Positionen betragen die jährlichen Gesamttherapiekosten **17.753,69 €-23.665,16 €**. Die angegebenen Beträge wurden immer genau für die notwendige Anzahl an Durchstechflaschen berechnet.

Infliximab kann als Erhaltungstherapie auch subkutan injiziert werden (120 mg alle 2 Wochen als Fertigpen oder Fertigspritze). Dabei ergeben sich die niedrigsten Jahresarzneimittelkosten mit dem Präparat REMSIMA in der Packungsgröße zu 6 Fertigspritzen oder 6 Fertigpens à 120 mg Infliximab zu einem Preis von 3.884,49 € (Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130a SGB V). Bei einem Jahresverbrauch von 26 Einheiten betragen die jährlichen Arzneimittelkosten 16.897,53 €. Die zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen belaufen sich auf 287,98 €, sodass sich jährliche Gesamttherapiekosten von insgesamt **17.185,51 €** ergeben. Dies stellt das Minimum der Jahrestherapiekosten für Infliximab dar; hierbei wird von einer dauerhaften Erhaltungstherapie ausgegangen, da es sich bei der AS um eine chronische Erkrankung handelt. Die Erhaltungstherapie als subkutane Injektion sollte 4 Wochen nach der letzten Verabreichung von 2 intravenösen Infusionen von Infliximab (5 mg/kg im Abstand von 2 Wochen) eingeleitet werden; diese initialen Infusionen sind in den Jahrestherapiekosten für die subkutane Injektion nicht dargestellt.

Secukinumab

Die wirtschaftlichste Packungsgröße von COSENTYX enthält 6 Fertigspritzen oder 6 Fertigpens à 150 mg Secukinumab zu einem Preis von 5.171,72 (Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130a SGB V). Bei einem Jahresverbrauch von 12 Einheiten à 150 mg Secukinumab (einmal monatlich 150 mg) betragen die jährlichen Arzneimittelkosten **9.303,98 €**. Für den Fall eines nicht ausreichenden klinischen Ansprechens kann die initiale Dosierung von 150 mg auf 300 mg verdoppelt werden. Für diesen Fall werden 12 Gaben à 300 mg veranschlagt. Dies kann entweder unter Verwendung einer Fertigspritze oder eines Fertigpens à 300 mg oder zweier Fertigpens oder Fertigspritzen à 150 mg pro Gabe erreicht werden, die Arzneimittelkosten sind identisch. Somit ergeben sich für 1 Jahr (12 Gaben) Arzneimittelkosten in Höhe von 18.607,96 €. Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen fallen in der Regel nicht an; bei Untersuchung auf Tuberkulose vor der Behandlung (Kosten zulasten der GKV: 74,24 €) ergeben sich Jahrestherapiekosten von maximal **18.682,20 €** (bei der Anwendung der hohen Dosis von 300 mg Secukinumab pro Behandlung). Die angegebenen Beträge wurden für die exakt notwendige Anzahl an Fertigspritzen bzw. Fertigpens berechnet.

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

Beschreiben Sie unter Bezugnahme auf die in Abschnitt 3.2.3 dargestellten Daten zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz, welche Versorgungsanteile für das zu bewertende Arzneimittel innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, zu erwarten sind. Nehmen Sie bei Ihrer Begründung auch Bezug auf die derzeit gegebene Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beschreiben Sie insbesondere auch, welche Patientengruppen wegen Kontraindikationen nicht mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden sollten. Weiterhin ist zu erläutern, welche Raten an Therapieabbrüchen in den Patientengruppen zu erwarten sind. Im Weiteren sollen bei dieser Abschätzung auch der Versorgungskontext und Patientenpräferenzen berücksichtigt werden. Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die Zahl der jährlich zu behandelnden GKV-Patienten mit Behandlungsindikation aktive AS bei erwachsenen Patienten, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, wurde in Abschnitt 3.2.4 für die Teilpopulation 1 (bDMARD-naive Patienten mit AS) auf 10.617 und für die Teilpopulation 2 (bDMARD-erfahrene Patienten mit AS) auf 6.067 Patienten geschätzt.

Dadurch, dass die Wirkstoffklasse, die JAK-Inhibitoren erst in den letzten 1,5 Jahren in das vorliegende Anwendungsgebiet eingeführt worden sind, lässt sich noch keine Aussage über deren Auswirkungen auf die Marktanteile in dem Indikationsgebiet treffen

Versorgungssituation

Insgesamt wird davon ausgegangen, dass die Patienten im Anwendungsgebiet angesichts der üblichen Symptomatik überwiegend dem ambulanten Versorgungsbereich anzurechnen sind.

Neben Tofacitinib stehen im vorliegenden Anwendungsgebiet mehrere Behandlungsoption zur Verfügung. Im vorliegenden Anwendungsgebiet sind in Deutschland aktuell die bDMARDs Adalimumab, Certolizumab pegol, Etanercept, Golimumab, Infliximab, Ixekizumab und Secukinumab sowie der JAK-Inhibitor Upadacitinib zugelassen.

Mit Tofacitinib wird eine neue Behandlungsoption für erwachsene Patienten mit aktiver AS, die unzureichend auf eine konventionelle Therapie angesprochen haben, eingeführt. Somit werden die verfügbaren Therapieoptionen erweitert um den patientenindividuellen Bedarf zu decken. Da die Therapieentscheidung patientenindividuell erfolgt, kann nicht davon ausgegangen werden, dass alle in Frage kommenden Patienten in dieser Indikation mit Tofacitinib behandelt werden.

Patientenpräferenz

Im Anwendungsgebiet aktive AS sind bDMARDs sowie Upadacitinib zugelassen. Bisher werden in der S3-Leitlinie von 2019 jedoch nur die bDMARDs Adalimumab, Certolizumab pegol, Etanercept, Golimumab, Infliximab und Secukinumab aufgeführt (17), da die Wirkstoffe Ixekizumab und Upadacitinib zum Zeitpunkt der Leitlinienerstellung noch nicht zugelassen waren.

Bisher wurden als Strategien bei unzureichendem Ansprechen auf eine konventionelle Therapie (in der Regel NSAR) der Wechsel zu einer bDMARD-Therapie und bei unzureichendem Ansprechen auf ein bDMARD der Wechsel des bDMARD empfohlen. Bei der Entscheidung, auf welchen Wirkstoff zu wechseln ist, müssen neben der Krankheitsmanifestation, dem Versagen von Vortherapien, der Krankheitsaktivität und Komorbiditäten (18) auch die persönlichen Präferenzen des Patienten berücksichtigt werden. Die Art der Verabreichung kann für die Adhärenz und somit auch für den Therapieerfolg von entscheidender Bedeutung sein, da innerhalb der Allgemeinbevölkerung 7-22 % der Menschen unter einer Injektionsphobie leiden (19). Eine orale Therapie wie Tofacitinib bietet den Vorteil, dass keine Injektion notwendig ist. Eine quantitative Abschätzung des zu erwartenden Versorgungsanteils von Tofacitinib kann zum jetzigen Zeitpunkt jedoch nicht vorgenommen werden.

Kontraindikationen

Gemäß der Fachinformation (3) darf Tofacitinib nicht verabreicht werden bei Patienten mit einer Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff oder einer der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation gelisteten sonstigen Bestandteile, mit einer aktiven Tuberkulose oder schweren Infektionen wie z. B. Sepsis oder opportunistische Infektionen, mit einer schweren Leberfunktionsstörung oder bei Schwangerschaft und Stillzeit.

Es liegen keine Daten zur Häufigkeit der aufgeführten Kontraindikationen in der Zielpopulation von Tofacitinib vor, so dass eine Verminderung der geschätzten Zielpopulation nicht vorgenommen werden kann.

Therapieabbrüche

Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen wurden in der Doppelblind-Phase der klinischen Prüfung A3921120 im Tofacitinib-Arm bei keinem Patienten beobachtet (20).

Daten zur Häufigkeit von Therapieabbrüchen unter einer Therapie mit Tofacitinib im Versorgungsalltag der aktiven AS existieren nicht. Aufgrund des geringen Anteils der Therapieabbrüche bei einer Tofacitinib-Therapie im Rahmen der klinischen Prüfung und der fehlenden Erfahrung im klinischen Alltag können diese Aspekte zur Beurteilung der Versorgungsanteile nicht herangezogen werden.

Beschreiben Sie auf Basis der von Ihnen erwarteten Versorgungsanteile, ob und, wenn ja, welche Änderungen sich für die in Abschnitt 3.3.5 beschriebenen Jahrestherapiekosten ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Aufgrund der Verfügbarkeit weiterer Therapieoptionen ist davon auszugehen, dass nicht alle Patienten im Anwendungsgebiet aktive AS mit Tofacitinib behandelt werden. Da jedoch ein konkreter Versorgungsanteil nur schwer geschätzt werden kann, verzichtet Pfizer auf die Angabe eines solchen.

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.6 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Die Dosierung, der Behandlungsmodus, die Behandlungsdauer und die notwendigen zusätzlichen GKV-Leistungen wurden den Fachinformationen für die entsprechenden Präparate entnommen (3-9, 15, 16).

Die durchschnittliche Körpergröße eines durchschnittlichen Deutschen Erwachsenen beruht auf Angaben zu durchschnittlichen Körpermaßen der Bevölkerung der Gesundheitsberichterstattung des Bundes (1).

Die Aufwendungen für die zusätzlichen GKV-Leistungen wurden dem Einheitlichen Bewertungsmaßstab der Kassenärztlichen Bundesvereinigung entnommen (14). Die Kosten für die Herstellung von Infusionslösungen entstammen der Anlage 3 zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen (Hilfstaxe) des GKV-Spitzenverbandes (13).

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.7 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Durchschnittliche Körpermaße der Bevölkerung (Größe in m, Gewicht in kg). Gliederungsmerkmale: Jahre, Deutschland, Alter, Geschlecht. Jahr 2017. 2021. Verfügbar unter: https://www.gbe-bund.de/gbe/!pkg_olap_tables.prc_set_page?p_uid=gastd&p_aid=66776048&p_sprache=D&p_help=2&p_indnr=223&p_ansnr=15752629&p_version=6&D.000=3739&D.003=43. [Zugriff am: 07.04.2021].
2. Pfizer Pharma GmbH. Excel-Tabelle zur Herleitung der Kosten einer Tofacitinib-Therapie und der zweckmäßigen Vergleichstherapie. 2021.
3. Pfizer Europe MA EEIG. Fachinformation XELJANZ® 5 mg / 10 mg Filmtabletten. Stand November 2021.
4. Janssen Biologics B.V. Fachinformation Simponi 100 mg Injektionslösung. Stand Oktober 2020.
5. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. Fachinformation Humira® 40 mg / 0,4 ml Injektionslösung in einer Fertigspritze; Humira® 40 mg / 0,4 ml Injektionslösung im Fertigpen. Stand Juni 2021.
6. UCB Pharma S.A. Fachinformation für Cimzia 200 mg Injektionslösung in einem Fertigpen. Stand Juli 2020.
7. Pfizer Europe MA EEIG. Fachinformation Enbrel® 25 mg / 50 mg Injektionslösung in Fertigspritze. Stand September 2020.
8. Janssen Biologics B.V. Fachinformation REMICADE® 100 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand Oktober 2020.
9. Novartis Europharm Limited. Fachinformation Cosentyx 150 mg / -300 mg Injektionslösung. Stand Dezember 2020. 2020.
10. Celltrion Healthcare Hungary Kft. Fachinformation Remsima® 120 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze / Remsima® 120 mg Injektionslösung im Fertigpen. Stand: Mai 2021.
11. UCB Pharma GmbH. UCB news: UCB erhält CE-Zertifizierung für ava Connect®, das erste elektromechanische Injektionsgerät seiner Klasse für den Einsatz bei einer Biologika-Behandlung in der Rheumatologie und Dermatologie. 2021. Verfügbar unter: https://static.ucbweb.net/ucbde-prod/public/2021-04/Approved_ava%20CE%20Mark%20Press%20Release_DE.pdf. [Zugriff am: 30.04.2021].
12. GKV-Spitzenverband. Ergänzungsvereinbarung zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen vom 01.10.2009. 2009. Verfügbar unter: https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/rahmenvertraege/hilfstaxe/2021-02_16.Ergaenzungsvereinbarung_zur_Hilfstaxe.pdf. [Zugriff am: 08.07.2021].
13. GKV-Spitzenverband. Anlage 3 Preisbildung für parenterale Lösungen Stand 15.02.2021. 2021. Verfügbar unter: https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/rahmenvertraege/hil

fstaxe/20210215 Anlage 3 16.Ergaenzungsvereinbarung_Hilfstaxe.pdf. [Zugriff am: 08.07.2021].

14. Kassenärztliche Bundesvereinigung. Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM) Stand: 4. Quartal 2021. Verfügbar unter: https://www.kbv.de/media/sp/EBM_Gesamt_-_Stand_4_Quartal_2021.pdf. [Zugriff am: 02.11.2021].

15. Eli Lilly Nederland B. V. Fachinformation Taltz. Stand Dezember 2020.

16. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. Fachinformation RINVOQ 15 mg Retardtabletten. Stand Januar 2021.

17. Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie e. V. Langfassung zur S3-Leitlinie: Axiale Spondyloarthritis inklusive Morbus Bechterew und Frühformen, Version 2019. 2019. Verfügbar unter: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/060-003l_S3_Axiale-Spondyloarthritis-Morbus-Bechterew-Fruehformen-2019-10.pdf. [Zugriff am: 23.02.2021].

18. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV - Beratungsanforderung 2021-B-096 - Tofacitinib zur Behandlung der aktiven ankylosierenden Spondylitis. 2021.

19. Cox D, Mohr DC. Managing difficulties with adherence to injectable medications due to blood, injection, and injury phobia and self-injection anxiety. American Journal of Drug Delivery. 2003;1(3):215–21.

20. Pfizer Inc. A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Study of Efficacy and Safety of Tofacitinib in Patients With Active Ankylosing Spondylitis (AS). Final Clinical Study Report. 2020.

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus der Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Beschreiben Sie insbesondere Anforderungen an die Diagnostik, die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals, die Infrastruktur und die Behandlungsdauer. Geben Sie auch an, ob kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen durchgeführt werden müssen, ob die behandelnden Personen oder Einrichtungen für die Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen ausgerüstet sein müssen und ob Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln zu beachten sind. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Tofacitinib ist in mehreren Darreichungsformen verfügbar: als Filmtabletten in den Wirkstärken 5 mg und 10 mg (1), als Retardtabletten in der Wirkstärke 11 mg (2) sowie als Lösung zum Einnehmen in der Konzentration 1 mg/ml (3). Im Anwendungsgebiet AS ist nur die Darreichungsform als Filmtablette in der Wirkstärke 5 mg zugelassen.

Die Angaben in diesem Abschnitt beziehen sich ausschließlich auf die Fachinformationen zu Tofacitinib (1-3). Im Folgenden wird auf die jeweiligen Abschnitte der Fachinformationen verwiesen, der besseren Lesbarkeit wegen jedoch nicht jedes Mal das Zitat angegeben.

Anwendungsgebiete

Filmtabletten

Rheumatoide Arthritis

Tofacitinib ist in Kombination mit Methotrexat (MTX) indiziert zur Behandlung der mittelschweren bis schweren aktiven rheumatoiden Arthritis (RA) bei erwachsenen Patienten, die auf ein oder mehrere krankheitsmodifizierende Antirheumatika (DMARD, *Disease-Modifying Antirheumatic Drugs*) unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation). Tofacitinib kann als Monotherapie gegeben werden, wenn MTX nicht vertragen wird oder wenn eine Behandlung mit MTX ungeeignet ist (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5 der Fachinformation).

Psoriasis-Arthritis

Tofacitinib ist in Kombination mit MTX indiziert zur Behandlung der aktiven Psoriasis-Arthritis (PsA) bei erwachsenen Patienten, die auf eine vorangegangene krankheitsmodifizierende antirheumatische (DMARD-) Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation).

Ankylosierende Spondylitis

Tofacitinib ist indiziert zur Behandlung erwachsener Patienten mit aktiver ankylosierender Spondylitis (AS), die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben.

Colitis ulcerosa

Tofacitinib ist indiziert zur Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa (CU), die auf eine konventionelle Therapie oder ein Biologikum unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder diese nicht vertragen haben (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation).

Juvenile idiopathische Arthritis (JIA)

Tofacitinib ist indiziert zur Behandlung der aktiven polyartikulären juvenilen idiopathischen Arthritis (Rheumafaktor-positive [RF+] oder -negative [RF-] Polyarthritis und erweiterte Oligoarthritis) und der juvenilen Psoriasis-Arthritis (PsA) bei Patienten ab einem Alter von 2 Jahren, die auf eine vorangegangene DMARD-Therapie unzureichend angesprochen haben. Tofacitinib kann in Kombination mit Methotrexat (MTX) angewendet werden oder als Monotherapie, wenn MTX nicht vertragen wird oder eine Fortsetzung der Behandlung mit MTX ungeeignet ist.

Retardtabletten

Rheumatoide Arthritis

Tofacitinib ist in Kombination mit Methotrexat (MTX) indiziert zur Behandlung der mittelschweren bis schweren aktiven rheumatoiden Arthritis (RA) bei erwachsenen Patienten, die auf ein oder mehrere krankheitsmodifizierende Antirheumatika (DMARD, *Disease-Modifying Antirheumatic Drugs*) unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation). Tofacitinib kann als Monotherapie gegeben werden, wenn MTX nicht vertragen wird oder wenn eine Behandlung mit MTX ungeeignet ist (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5 der Fachinformation).

Psoriasis-Arthritis

Tofacitinib ist in Kombination mit MTX indiziert zur Behandlung der aktiven Psoriasis-Arthritis (PsA) bei erwachsenen Patienten, die auf eine vorangegangene krankheitsmodifizierende antirheumatische (DMARD-) Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation).

Lösung zum Einnehmen

Tofacitinib ist indiziert zur Behandlung der aktiven polyartikulären juvenilen idiopathischen Arthritis (Rheumafaktor-positive [RF+] oder -negative [RF-] Polyarthritis und erweiterte Oligoarthritis) und der juvenilen Psoriasis-Arthritis (PsA) bei Patienten ab einem Alter von 2 Jahren, die auf eine vorangegangene krankheitsmodifizierende antirheumatische (DMARD-) Therapie unzureichend angesprochen haben. Tofacitinib kann in Kombination mit Methotrexat (MTX) angewendet werden oder als Monotherapie, wenn MTX nicht vertragen wird oder eine Fortsetzung der Behandlung mit MTX ungeeignet ist.

Dosierung und Art der Anwendung

Filmtabletten

Die Behandlung sollte von Fachärzten eingeleitet und überwacht werden, die über Erfahrung in der Diagnose und Behandlung von Krankheiten verfügen, für die Tofacitinib indiziert ist.

Dosierung

Rheumatoide Arthritis und Psoriasis-Arthritis

Die empfohlene Dosis beträgt zweimal täglich eine 5 mg Filmtablette und sollte nicht überschritten werden. Eine Dosisanpassung ist bei gleichzeitiger Anwendung mit MTX nicht erforderlich. Tabelle 3-17 enthält Angaben zur Umstellung von Tofacitinib Filmtabletten auf Tofacitinib Retardtabletten und umgekehrt.

Tabelle 3-17: Umstellung von Tofacitinib Filmtabletten auf Tofacitinib Retardtabletten und umgekehrt

| | |
|---|---|
| Umstellung von Tofacitinib 5 mg Filmtabletten auf Tofacitinib 11 mg Retardtabletten und umgekehrt ^a | Die Umstellung der Behandlung mit Tofacitinib 5 mg Filmtabletten zweimal täglich auf Tofacitinib 11 mg Retardtabletten einmal täglich und umgekehrt kann jeweils am Tag nach der letzten Dosis der jeweils anderen Tablettenart erfolgen. |
| ^a Siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation für einen Vergleich der Pharmakokinetik der Retardtabletten und der Filmtabletten. | |

Ankylosierende Spondylitis

Die empfohlene Dosis Tofacitinib beträgt zweimal täglich 5 mg.

Colitis ulcerosa

Einleitungstherapie

Die empfohlene Dosis zur Einleitung der Therapie beträgt zweimal täglich 10 mg oral über einen Zeitraum von 8 Wochen. Bei Patienten, bei denen bis Woche 8 kein ausreichender Therapieerfolg erzielt wird, kann die Einleitungsdosis von zweimal täglich 10 mg um weitere 8 Wochen verlängert werden (insgesamt 16 Wochen), gefolgt von zweimal täglich 5 mg als Erhaltungstherapie. Bei Patienten, die bis Woche 16 keinen Therapieerfolg zeigen, sollte die Einleitungstherapie mit Tofacitinib beendet werden.

Erhaltungstherapie

Die empfohlene Dosis für die Erhaltungstherapie beträgt zweimal täglich 5 mg Tofacitinib oral. Die Dosis von zweimal täglich 10 mg Tofacitinib wird für die Erhaltungstherapie bei Patienten mit CU und bekannten Risikofaktoren für venöse thromboembolische Ereignisse (VTE) nicht empfohlen, es sei denn, es gibt keine geeignete Behandlungsalternative (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8 der Fachinformation). Bei CU-Patienten ohne erhöhtes VTE-Risiko (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation) kann zweimal täglich 10 mg Tofacitinib oral in Betracht gezogen werden, wenn das Ansprechen auf zweimal täglich 5 mg Tofacitinib nachlässt und der

Patient auf andere Behandlungsoptionen für Colitis ulcerosa, z. B. eine Therapie mit Tumornekrosefaktor (TNF)-Inhibitoren, nicht angesprochen hat. Eine Erhaltungstherapie mit zweimal täglich 10 mg Tofacitinib sollte so kurz wie möglich gehalten werden. Es sollte die niedrigste wirksame Dosis für den Erhalt des Ansprechens gewählt werden. Bei Patienten, die auf die Behandlung mit Tofacitinib angesprochen haben, können Kortikosteroide gemäß Behandlungsstandard reduziert und/oder abgesetzt werden.

Erneute Behandlung bei CU

Falls die Therapie unterbrochen wird, kann ein erneuter Behandlungsbeginn mit Tofacitinib in Betracht gezogen werden. Sofern es zu einem Verlust des Ansprechens kam, kann eine erneute Einleitung der Therapie mit zweimal täglich 10 mg Tofacitinib erwogen werden. In klinischen Studien wurde die Behandlung bis zu 1 Jahr lang unterbrochen. Die Wirksamkeit kann durch 8-wöchige Behandlung mit zweimal täglich 10 mg wieder erreicht werden (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation).

Polyartikuläre JIA und juvenile PsA (Kinder und Jugendliche im Alter von 2 bis 18 Jahren)

Tofacitinib kann als Monotherapie oder in Kombination mit MTX angewendet werden.

Die empfohlene Dosis bei Patienten ab einem Alter von 2 Jahren basiert auf den folgenden Gewichtskategorien:

Tabelle 3-18: Tofacitinib-Dosis bei Patienten mit polyartikulärer juveniler idiopathischer Arthritis und juveniler PsA ab einem Alter von zwei Jahren

| Körpergewicht (kg) | Dosierungsschema |
|---------------------------|--|
| 10 - < 20 | 3,2 mg (3,2 ml Lösung zum Einnehmen) zweimal täglich |
| 20 - < 40 | 4 mg (4 ml Lösung zum Einnehmen) zweimal täglich |
| ≥ 40 | 5 mg (5 ml Lösung zum Einnehmen oder eine 5 mg Filmtablette) zweimal täglich |

Patienten mit einem Körpergewicht ≥ 40 kg, die mit Tofacitinib 5 ml Lösung zum Einnehmen zweimal täglich behandelt werden, können auf Tofacitinib 5 mg Filmtabletten zweimal täglich umgestellt werden. Patienten mit einem Körpergewicht < 40 kg können nicht von der Tofacitinib Lösung zum Einnehmen umgestellt werden.

Unterbrechen und Absetzen der Behandlung bei Erwachsenen und Kindern und Jugendlichen

Falls es bei einem Patienten zu einer schwerwiegenden Infektion kommt, ist die Behandlung mit Tofacitinib zu unterbrechen, bis die Infektion unter Kontrolle ist. Bei dosisbezogenen anormalen Laborbefunden wie Lymphopenie, Neutropenie und Anämie kann eine Dosisunterbrechung erforderlich sein. Entsprechend den Angaben in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 3-19 bis Tabelle 3-21) richten sich die Empfehlungen für eine Unterbrechung

oder einen Abbruch der Behandlung nach dem Schweregrad der Laborwertveränderungen (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

Bei Patienten mit einer absoluten Lymphozytenzahl (*absolute lymphocyte count*, ALC) unter 750 Zellen/mm³ sollte keine Behandlung eingeleitet werden.

Tabelle 3-19: Niedrige absolute Lymphozytenzahl

| Niedrige absolute Lymphozytenzahl (ALC) (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation) | |
|--|---|
| Laborwert (Zellen/mm³) | Empfehlung |
| ALC größer oder gleich 750 | Dosis sollte beibehalten werden. |
| ALC 500-750 | Bei einer anhaltenden Abnahme (2 Werte in Folge in diesem Bereich bei Routineuntersuchungen) sollte die Dosis reduziert oder die Behandlung unterbrochen werden. Bei Patienten, die zweimal täglich 10 mg Tofacitinib erhalten, sollte die Dosis auf zweimal täglich 5 mg Tofacitinib reduziert werden. Bei Patienten, die zweimal täglich 5 mg Tofacitinib erhalten, sollte die Behandlung unterbrochen werden. Bei einer ALC über 750 sollte die Behandlung im klinisch angemessenen Rahmen wieder aufgenommen werden. |
| ALC unter 500 | Wenn der Laborwert bei einem innerhalb von 7 Tagen durchgeführten erneuten Test bestätigt wird, sollte die Behandlung beendet werden. |

Bei erwachsenen Patienten mit einer absoluten Neutrophilenzahl (*absolute neutrophil count*, ANC) unter 1.000 Zellen/mm³ sollte keine Behandlung eingeleitet werden. Bei Kindern und Jugendlichen mit einer absoluten Neutrophilenzahl (ANC) unter 1.200 Zellen/mm³ sollte keine Behandlung eingeleitet werden.

Tabelle 3-20: Niedrige absolute Neutrophilenzahl

| Niedrige absolute Neutrophilenzahl (ANC) (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation) | |
|---|---|
| Laborwert (Zellen/mm³) | Empfehlung |
| ANC über 1.000 | Dosis sollte beibehalten werden. |
| ANC 500-1.000 | Bei einer anhaltenden Abnahme (2 Werte in Folge in diesem Bereich bei Routineuntersuchungen) sollte die Dosis reduziert oder die Behandlung unterbrochen werden. Bei Patienten, die zweimal täglich 10 mg Tofacitinib erhalten, sollte die Dosis auf zweimal täglich 5 mg Tofacitinib reduziert werden. Bei Patienten, die zweimal täglich 5 mg Tofacitinib erhalten, sollte die Behandlung unterbrochen werden. Bei einer ANC über 1.000 sollte die Behandlung im klinisch angemessenen Rahmen wieder aufgenommen werden. |
| ANC unter 500 | Wenn der Laborwert bei einem innerhalb von 7 Tagen durchgeführten erneuten Test bestätigt wird, sollte die Behandlung beendet werden. |

Bei erwachsenen Patienten mit einem Hämoglobinwert unter 9 g/dl sollte keine Behandlung eingeleitet werden. Bei Kindern und Jugendlichen mit einem Hämoglobinwert unter 10 g/dl sollte keine Behandlung eingeleitet werden.

Tabelle 3-21: Niedriger Hämoglobinwert

| Niedriger Hämoglobinwert (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation) | |
|---|---|
| Laborwert (g/dl) | Empfehlung |
| Hb-Abfall bis 2 g/dl und ein Hb-Wert von 9,0 g/dl oder darüber | Dosis sollte beibehalten werden. |
| Hb-Abfall um mehr als 2 g/dl oder Hb-Wert von weniger als 8,0 g/dl (durch Testwiederholung bestätigt) | Die Behandlung sollte unterbrochen werden bis sich der Hämoglobinwert normalisiert hat. |

Wechselwirkungen

Die tägliche Tofacitinib-Gesamtdosis sollte bei Patienten, die starke Inhibitoren von Cytochrom P450 (CYP) 3A4 (z. B. Ketoconazol) erhalten, und bei Patienten, die gleichzeitig mindestens ein Arzneimittel erhalten, das zu einer mittelstarken Hemmung von CYP3A4 und zu einer starken Hemmung von CYP2C19 führt (z. B. Fluconazol, siehe Abschnitt 4.5), halbiert werden.

- Bei Patienten, die zweimal täglich 5 mg erhalten, sollte die Tofacitinib-Dosis auf einmal täglich 5 mg reduziert werden (bei erwachsenen Patienten und Kindern und Jugendlichen).
- Bei Patienten, die zweimal täglich 10 mg erhalten, sollte die Tofacitinib-Dosis auf zweimal täglich 5 mg reduziert werden (bei erwachsenen Patienten).

Nur bei Kindern und Jugendlichen: Verfügbare Daten lassen darauf schließen, dass eine klinische Verbesserung innerhalb von 18 Wochen nach der Einleitung der Behandlung mit Tofacitinib eintritt. Eine Fortsetzung der Behandlung bei Patienten, bei denen es innerhalb dieses Zeitraums zu keiner klinischen Verbesserung kommt, sollte sorgfältig überdacht werden.

Absetzen der Behandlung bei AS

Verfügbare Daten lassen darauf schließen, dass eine klinische Verbesserung bei AS innerhalb von 16 Wochen nach der Einleitung der Behandlung mit Tofacitinib eintritt. Eine Fortsetzung der Behandlung bei Patienten, bei denen es innerhalb dieses Zeitraums zu keiner klinischen Verbesserung kommt, sollte sorgfältig abgewogen werden.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Bei Patienten ab 65 Jahren ist keine Dosisanpassung erforderlich. Bei Patienten ab 75 Jahren ist die Datenlage begrenzt. Siehe Abschnitt 4.4. der Fachinformation zur Anwendung bei Patienten über 65 Jahre.

Eingeschränkte Leberfunktion

Tabelle 3-22: Dosisanpassung bei eingeschränkter Leberfunktion

| Kategorie Leberfunktionsstörung | Klassifizierung | Dosisanpassung bei eingeschränkter Leberfunktion für Tabletten unterschiedlicher Stärke |
|--|------------------------|--|
| Leicht | Child Pugh A | Keine Dosisanpassung erforderlich. |
| Mittelschwer | Child Pugh B | Die Dosis sollte auf einmal täglich 5 mg reduziert werden, wenn die angezeigte Dosis bei normaler Leberfunktion zweimal täglich 5 mg beträgt. Die Dosis sollte auf zweimal täglich 5 mg reduziert werden, wenn die angezeigte Dosis bei normaler Leberfunktion zweimal täglich 10 mg beträgt (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation). |
| Schwer | Child Pugh C | Tofacitinib darf bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3 der Fachinformation). |

Eingeschränkte Nierenfunktion

Tabelle 3-23: Dosisanpassung bei eingeschränkter Nierenfunktion

| Kategorie Nierenfunktionsstörung | Kreatinin-Clearance | Dosisanpassung bei eingeschränkter Nierenfunktion für Tabletten unterschiedlicher Stärke |
|--|----------------------------|--|
| Leicht | 50–80 ml/min | Keine Dosisanpassung erforderlich. |
| Mittelschwer | 30–49 ml/min | Keine Dosisanpassung erforderlich. |
| Schwer (einschließlich Patienten, die sich einer Hämodialyse unterziehen) | < 30 ml/min | Die Dosis sollte auf einmal täglich 5 mg reduziert werden, wenn die angezeigte Dosis bei normaler Nierenfunktion zweimal täglich 5 mg beträgt. Die Dosis sollte auf zweimal täglich 5 mg reduziert werden, wenn die angezeigte Dosis bei normaler Nierenfunktion zweimal täglich 10 mg beträgt. Bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung sollte eine reduzierte Dosis auch nach der Hämodialyse beibehalten werden (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation). |

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Tofacitinib bei Kindern unter einem Alter von 2 Jahren mit polyartikulärer JIA und juveniler PsA sind nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor. Die Sicherheit und Wirksamkeit von Tofacitinib bei Kindern und Jugendlichen in einem Alter unter 18 Jahren in anderen Anwendungsgebieten (z. B. Colitis ulcerosa) sind nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen

Tofacitinib kann mit oder ohne Nahrung eingenommen werden. Patienten, die Schwierigkeiten mit dem Schlucken haben, können Tofacitinib-Tabletten zerkleinert mit Wasser einnehmen.

Retardtabletten

Die Behandlung sollte von Fachärzten eingeleitet und überwacht werden, die über Erfahrung in der Diagnose und Behandlung von Krankheiten verfügen, für die Tofacitinib indiziert ist.

Dosierung*Rheumatoide Arthritis und Psoriasis-Arthritis*

Die empfohlene Dosis beträgt eine 11 mg Retardtablette einmal täglich und sollte nicht überschritten werden. Eine Dosisanpassung ist bei gleichzeitiger Anwendung mit MTX nicht erforderlich. Tabelle 3-24 enthält Angaben zur Umstellung von Tofacitinib Filmtabletten auf Tofacitinib Retardtabletten und umgekehrt.

Tabelle 3-24: Umstellung von Tofacitinib Filmtabletten auf Tofacitinib Retardtabletten und umgekehrt

| | |
|---|---|
| Umstellung von Tofacitinib 5 mg Filmtabletten auf Tofacitinib 11 mg Retardtabletten und umgekehrt ^a | Die Umstellung der Behandlung mit Tofacitinib 5 mg Filmtabletten zweimal täglich auf Tofacitinib 11 mg Retardtabletten einmal täglich und umgekehrt kann jeweils am Tag nach der letzten Dosis der jeweils anderen Tablettenart erfolgen. |
| ^a Siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation für einen Vergleich der Pharmakokinetik der Retardtabletten und der Filmtabletten. | |

Unterbrechen und Absetzen der Behandlung

Falls es bei einem Patienten zu einer schwerwiegenden Infektion kommt, ist die Behandlung mit Tofacitinib zu unterbrechen, bis die Infektion unter Kontrolle ist. Bei dosisbezogenen anormalen Laborbefunden wie Lymphopenie, Neutropenie und Anämie kann eine Dosisunterbrechung erforderlich sein. Entsprechend den Angaben in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 3-25 bis Tabelle 3-27) richten sich die Empfehlungen für eine Unterbrechung

oder einen Abbruch der Behandlung nach dem Schweregrad der Laborwertveränderungen (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

Bei Patienten mit einer absoluten Lymphozytenzahl (*absolute lymphocyte count*, ALC) unter 750 Zellen/mm³ sollte keine Behandlung eingeleitet werden.

Tabelle 3-25: Niedrige absolute Lymphozytenzahl

| Niedrige absolute Lymphozytenzahl (ALC) (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation) | |
|--|--|
| Laborwert (Zellen/mm³) | Empfehlung |
| ALC größer oder gleich 750 | Dosis sollte beibehalten werden. |
| ALC 500-750 | Bei einer anhaltenden Abnahme (2 Werte in Folge in diesem Bereich bei Routineuntersuchungen) sollte die Behandlung mit der Tofacitinib 11 mg Retardtabletten-Dosis unterbrochen werden. Bei einer ALC über 750 sollte die Behandlung im klinisch angemessenen Rahmen wieder aufgenommen werden. |
| ALC unter 500 | Wenn der Laborwert bei einem innerhalb von 7 Tagen durchgeführten erneuten Test bestätigt wird, sollte die Behandlung beendet werden. |

Bei Patienten mit einer absoluten Neutrophilenzahl (*absolute neutrophil count*, ANC) unter 1.000 Zellen/mm³ sollte keine Behandlung eingeleitet werden.

Tabelle 3-26: Niedrige absolute Neutrophilenzahl

| Niedrige absolute Neutrophilenzahl (ANC) (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation) | |
|---|--|
| Laborwert (Zellen/mm³) | Empfehlung |
| ANC über 1.000 | Dosis sollte beibehalten werden. |
| ANC 500-1.000 | Bei einer anhaltenden Abnahme (2 Werte in Folge in diesem Bereich bei Routineuntersuchungen) sollte die Behandlung mit der Tofacitinib 11 mg Retardtabletten-Dosis unterbrochen werden. Bei einer ANC über 1.000 sollte die Behandlung im klinisch angemessenen Rahmen wieder aufgenommen werden. |
| ANC unter 500 | Wenn der Laborwert bei einem innerhalb von 7 Tagen durchgeführten erneuten Test bestätigt wird, sollte die Behandlung beendet werden. |

Bei Patienten mit einem Hämoglobinwert unter 9 g/dl sollte keine Behandlung eingeleitet werden.

Tabelle 3-27: Niedriger Hämoglobinwert

| Niedriger Hämoglobinwert (Abschnitt 4.4) | |
|---|---|
| Laborwert (g/dl) | Empfehlung |
| Hb-Abfall bis 2 g/dl und ein Hb-Wert von 9,0 g/dl oder darüber | Dosis sollte beibehalten werden. |
| Hb-Abfall um mehr als 2 g/dl oder Hb-Wert von weniger als 8,0 g/dl (durch Testwiederholung bestätigt) | Die Behandlung sollte unterbrochen werden bis sich der Hämoglobinwert normalisiert hat. |

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln

Die tägliche Tofacitinib-Gesamtdosis sollte bei Patienten, die starke Inhibitoren von Cytochrom P450 (CYP) 3A4 (z. B. Ketoconazol) erhalten, und bei Patienten, die gleichzeitig mindestens ein Arzneimittel erhalten, das zu einer mittelstarken Hemmung von CYP3A4 und zu einer starken Hemmung von CYP2C19 führt (z. B. Fluconazol, siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation), wie folgt halbiert werden: Bei Patienten, die einmal täglich eine Tofacitinib 11 mg Retardtablette erhalten, sollte die Tofacitinib-Dosis auf einmal täglich eine Tofacitinib 5 mg Filmdose reduziert werden.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Bei Patienten ab 65 Jahren ist keine Dosisanpassung erforderlich. Bei Patienten ab 75 Jahren ist die Datenlage begrenzt. Siehe Abschnitt 4.4. der Fachinformation zur Anwendung bei Patienten über 65 Jahre.

Eingeschränkte Leberfunktion

Tabelle 3-28: Dosisanpassung bei eingeschränkter Leberfunktion

| Kategorie Leberfunktionsstörung | Klassifizierung | Dosisanpassung bei eingeschränkter Leberfunktion für Tabletten unterschiedlicher Stärke |
|--|------------------------|---|
| Leicht | Child Pugh A | Keine Dosisanpassung erforderlich. |
| Mittelschwer | Child Pugh B | Die Dosis sollte auf einmal täglich eine 5-mg-Filmtablette reduziert werden, wenn die angezeigte Dosis bei normaler Leberfunktion einmal täglich eine 11-mg-Retardtablette beträgt (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation). |
| Schwer | Child Pugh C | Tofacitinib darf bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3 der Fachinformation). |

Eingeschränkte Nierenfunktion

Tabelle 3-29: Dosisanpassung bei eingeschränkter Nierenfunktion

| Kategorie Nierenfunktionsstörung | Kreatinin-Clearance | Dosisanpassung bei eingeschränkter Nierenfunktion für Tabletten unterschiedlicher Stärke |
|--|----------------------------|--|
| Leicht | 50–80 ml/min | Keine Dosisanpassung erforderlich. |
| Mittelschwer | 30–49 ml/min | Keine Dosisanpassung erforderlich. |
| Schwer (einschließlich Patienten, die sich einer Hämodialyse unterziehen) | < 30 ml/min | Die Dosis sollte auf einmal täglich eine 5-mg-Filmtablette reduziert werden, wenn die angezeigte Dosis bei normaler Nierenfunktion einmal täglich eine 11-mg-Retardtablette beträgt (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation). Bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung sollte eine reduzierte Dosis auch nach der Hämodialyse beibehalten werden (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation). |

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit der Tofacitinib-Retardformulierung bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 0 bis unter 18 Jahren sind nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Tofacitinib kann mit oder ohne Nahrung eingenommen werden. Tofacitinib 11 mg Retardtabletten müssen im Ganzen eingenommen werden, um sicherzustellen, dass die gesamte Dosis korrekt abgegeben wird. Sie dürfen nicht zerkleinert, geteilt oder zerkaut werden.

Lösung zum Einnehmen

Die Behandlung sollte von Fachärzten eingeleitet und überwacht werden, die über Erfahrung in der Diagnose und Behandlung von Krankheiten verfügen, für die Tofacitinib indiziert ist.

Dosierung

Tofacitinib kann als Monotherapie oder in Kombination mit Methotrexat (MTX) angewendet werden.

Die empfohlene Dosis bei Patienten ab einem Alter von 2 Jahren basiert auf den folgenden Gewichtskategorien:

Tabelle 3-30: Tofacitinib-Dosis bei Patienten mit polyartikulärer juveniler idiopathischer Arthritis und juveniler PsA ab einem Alter von zwei Jahren

| Körpergewicht (kg) | Dosierungsschema |
|---------------------------|--|
| 10 - < 20 | 3,2 mg (3,2 ml Lösung zum Einnehmen) zweimal täglich |
| 20 - < 40 | 4 mg (4 ml Lösung zum Einnehmen) zweimal täglich |
| ≥ 40 | 5 mg (5 ml Lösung zum Einnehmen oder eine 5 mg Filmtablette) zweimal täglich |

Patienten mit einem Körpergewicht ≥ 40 kg, die mit Tofacitinib 5 ml Lösung zum Einnehmen zweimal täglich behandelt werden, können auf Tofacitinib 5 mg Filmtabletten zweimal täglich umgestellt werden. Patienten mit einem Körpergewicht < 40 kg können nicht von der Tofacitinib Lösung zum Einnehmen umgestellt werden.

Dosisanpassung

Eine Dosisanpassung ist bei gleichzeitiger Anwendung mit MTX nicht erforderlich.

Unterbrechen und Absetzen der Behandlung

Verfügbare Daten lassen darauf schließen, dass eine klinische Verbesserung innerhalb von 18 Wochen nach der Einleitung der Behandlung mit Tofacitinib eintritt. Eine Fortsetzung der Behandlung bei Patienten, bei denen es innerhalb dieses Zeitraums zu keiner klinischen Verbesserung kommt, sollte sorgfältig überdacht werden.

Falls es bei einem Patienten zu einer schwerwiegenden Infektion kommt, ist die Behandlung mit Tofacitinib zu unterbrechen, bis die Infektion unter Kontrolle ist.

Bei dosisbezogenen anormalen Laborbefunden wie Lymphopenie, Neutropenie und Anämie kann eine Dosisunterbrechung erforderlich sein. Entsprechend den Angaben in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 3-31 bis Tabelle 3-33) richten sich die Empfehlungen für eine Unterbrechung oder einen Abbruch der Behandlung nach dem Schweregrad der Laborwertveränderungen (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

Bei Kindern und Jugendlichen mit einer absoluten Lymphozytenzahl (*absolute lymphocyte count*, ALC) unter 750 Zellen/mm³ sollte keine Behandlung eingeleitet werden.

Tabelle 3-31: Niedrige absolute Lymphozytenzahl

| Niedrige absolute Lymphozytenzahl (ALC) (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation) | |
|--|---|
| Laborwert (Zellen/mm³) | Empfehlung |
| ALC größer oder gleich 750 | Dosis sollte beibehalten werden. |
| ALC 500-750 | Bei einer anhaltenden Abnahme (2 Werte in Folge in diesem Bereich bei Routineuntersuchungen) sollte die Dosis reduziert oder die Behandlung unterbrochen werden, bis die ALC größer als 750 ist. Bei Patienten, die zweimal täglich 5 mg Tofacitinib erhalten, sollte die Behandlung unterbrochen werden. Bei einer ALC über 750 sollte die Behandlung im klinisch angemessenen Rahmen wieder aufgenommen werden. |
| ALC unter 500 | Wenn der Laborwert bei einem innerhalb von 7 Tagen durchgeführten erneuten Test bestätigt wird, sollte die Behandlung beendet werden. |

Bei Kindern und Jugendlichen mit einer absoluten Neutrophilenzahl (ANC) unter 1.200 Zellen/mm³ sollte keine Behandlung eingeleitet werden.

Tabelle 3-32: Niedrige absolute Neutrophilenzahl

| Niedrige absolute Neutrophilenzahl (ANC) (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation) | |
|---|---|
| Laborwert (Zellen/mm³) | Empfehlung |
| ANC über 1.000 | Dosis sollte beibehalten werden. |
| ANC 500-1.000 | Bei einer anhaltenden Abnahme (2 Werte in Folge in diesem Bereich bei Routineuntersuchungen) sollte die Dosis reduziert oder die Behandlung unterbrochen werden, bis die ANC größer als 1.000 ist. Bei Patienten, die zweimal täglich 5 mg Tofacitinib erhalten, sollte die Behandlung unterbrochen werden. Bei einer ANC über 1.000 sollte die Behandlung im klinisch angemessenen Rahmen wieder aufgenommen werden. |
| ANC unter 500 | Wenn der Laborwert bei einem innerhalb von 7 Tagen durchgeführten erneuten Test bestätigt wird, sollte die Behandlung beendet werden. |

Bei Kindern und Jugendlichen mit einem Hämoglobinwert unter 10 g/dl sollte keine Behandlung eingeleitet werden.

Tabelle 3-33: Niedriger Hämoglobinwert

| Niedriger Hämoglobinwert (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation) | |
|---|--|
| Laborwert (g/dl) | Empfehlung |
| Hb-Abfall bis 2 g/dl und ein Hb-Wert von 9,0 g/dl oder darüber | Dosis sollte beibehalten werden. |
| Hb-Abfall um mehr als 2 g/dl oder Hb-Wert von weniger als 8,0 g/dl (durch Testwiederholung bestätigt) | Die Behandlung sollte unterbrochen werden, bis sich der Hämoglobinwert normalisiert hat. |

Wechselwirkungen

Die tägliche Tofacitinib-Gesamtdosis sollte bei Patienten, die 5 mg Filmtabletten oder eine äquivalente Dosis basierend auf dem Körpergewicht zweimal täglich und starke Inhibitoren von Cytochrom P450 (CYP) 3A4 (z. B. Ketoconazol) oder gleichzeitig mindestens ein Arzneimittel erhalten, das zu einer mittelstarken Hemmung von CYP3A4 und zu einer starken Hemmung von CYP2C19 führt (z. B. Fluconazol), auf 5 mg Filmtabletten einmal täglich oder eine äquivalente Dosis basierend auf dem Körpergewicht einmal täglich verringert werden (siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation).

Besondere PatientengruppenÄltere Patienten

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Tofacitinib Lösung zum Einnehmen bei älteren Patienten wurde nicht untersucht.

Eingeschränkte Leberfunktion

Tabelle 3-34: Dosisanpassung bei eingeschränkter Leberfunktion

| Kategorie Leberfunktionsstörung | Klassifizierung | Dosisanpassung bei eingeschränkter Leberfunktion für die Lösung zum Einnehmen |
|--|------------------------|---|
| Leicht | Child Pugh A | Keine Dosisanpassung erforderlich. |
| Mittelschwer | Child Pugh B | Die Dosis sollte auf einmal täglich 5 mg oder eine äquivalente Dosis gemäß dem Körpergewicht reduziert werden, wenn die angezeigte Dosis bei normaler Leberfunktion zweimal täglich 5 mg oder eine äquivalente Dosis gemäß dem Körpergewicht beträgt (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation). |
| Schwer | Child Pugh C | Tofacitinib darf bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3 der Fachinformation). |

Eingeschränkte Nierenfunktion

Tabelle 3-35: Dosisanpassung bei eingeschränkter Nierenfunktion

| Kategorie Nierenfunktionsstörung | Kreatinin-Clearance | Dosisanpassung bei eingeschränkter Nierenfunktion für die Lösung zum Einnehmen |
|---|----------------------------|---|
| Leicht | 50-80 ml/min | Keine Dosisanpassung erforderlich. |
| Mittelschwer | 30-49 ml/min | Keine Dosisanpassung erforderlich. |

| Kategorie Nierenfunktionsstörung | Kreatinin-Clearance | Dosisanpassung bei eingeschränkter Nierenfunktion für die Lösung zum Einnehmen |
|---|----------------------------|--|
| Schwer (einschließlich Patienten, die sich einer Hämodialyse unterziehen) | < 30 ml/min | Die Dosis sollte auf einmal täglich 5 mg oder eine äquivalente Dosis gemäß dem Körpergewicht reduziert werden, wenn die angezeigte Dosis bei normaler Nierenfunktion zweimal täglich 5 mg oder eine äquivalente Dosis gemäß dem Körpergewicht beträgt. Bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung sollte eine reduzierte Dosis auch nach der Hämodialyse beibehalten werden (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation). |

Kinder (unter einem Alter von 2 Jahren)

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Tofacitinib bei Kindern unter einem Alter von 2 Jahren sind nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen. Tofacitinib Lösung zum Einnehmen sollte unter Verwendung des Einpress-Flaschenadapters und der Applikationsspritze für Zubereitungen zum Einnehmen, die der Packung beiliegen, angewendet werden. Tofacitinib kann mit oder ohne Nahrung eingenommen werden.

Gegenanzeigen**Filmtableten, Retardtableten, Lösung zum Einnehmen**

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Aktive Tuberkulose (TB), schwerwiegende Infektionen wie z. B. Sepsis oder opportunistische Infektionen (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation)
- Schwere Leberfunktionsstörung (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation)
- Schwangerschaft und Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6 der Fachinformation)

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Filmtabletten

Anwendung bei Patienten über 65 Jahre

Angesichts des erhöhten Risikos für schwere Infektionen, Myokardinfarkt und Malignome im Zusammenhang mit Tofacitinib bei Patienten über 65 Jahre sollte Tofacitinib bei diesen Patienten nur angewendet werden, wenn keine geeigneten Behandlungsalternativen zur Verfügung stehen (siehe weitere Einzelheiten in Abschnitt 4.4 und Abschnitt 5.1 der Fachinformation).

Kombination mit anderen Therapien

Die Anwendung von Tofacitinib in Kombination mit Biologika, wie TNF-Antagonisten, Interleukin(IL)-1R-Antagonisten, IL-6R-Antagonisten, monoklonalen Anti-CD20-Antikörpern, IL-17-Antagonisten, IL-12/IL-23-Antagonisten, Integrin-Antikörpern, selektiven Co-Stimulations-Modulatoren und starken Immunsuppressiva wie Azathioprin, 6-Mercaptopurin, Ciclosporin und Tacrolimus wurde nicht untersucht und ist aufgrund der Möglichkeit einer verstärkten Immunsuppression und eines erhöhten Infektionsrisikos zu vermeiden.

In klinischen RA-Studien traten bei der Kombination von Tofacitinib mit MTX Nebenwirkungen häufiger auf als bei der Monotherapie mit Tofacitinib.

Die Anwendung von Tofacitinib in Kombination mit Phosphodiesterase-4-Hemmern wurde in klinischen Tofacitinib-Studien nicht untersucht.

Venöse thromboembolische Ereignisse (VTE)

Schwerwiegende VTE-Ereignisse, einschließlich Lungenembolien (LE), einige davon mit tödlichem Verlauf, und tiefe Venenthrombosen (TVT) wurden bei Patienten beobachtet, die Tofacitinib einnahmen. In einer randomisierten Unbedenklichkeitsstudie nach der Zulassung bei Patienten mit rheumatoider Arthritis, die 50 Jahre oder älter waren und mindestens einen zusätzlichen kardiovaskulären Risikofaktor aufwiesen, wurde ein dosisabhängig erhöhtes VTE-Risiko unter Tofacitinib im Vergleich zu TNF-Inhibitoren beobachtet (siehe Abschnitte 4.8 und 5.1 der Fachinformation).

In einer exploratorischen Post-hoc-Analyse im Rahmen dieser Studie bei Patienten mit bekannten VTE-Risikofaktoren wurden nachfolgende VTE häufiger bei mit Tofacitinib behandelten Patienten beobachtet, die nach 12-monatiger Behandlung D-Dimer-Werte vom 2-Fachen des oberen Normal-Grenzwerts oder mehr ($\geq 2 \times$ ULN, upper limit of normal) aufwiesen, als bei Patienten, die D-Dimer-Werte $< 2 \times$ ULN hatten. Bei mit TNF-Inhibitoren behandelten Patienten wurde dies nicht festgestellt. Die Interpretation des Ergebnisses ist durch die geringe Anzahl an VTE-Ereignissen und die begrenzte Verfügbarkeit von D-Dimer-Testergebnissen (Untersuchung nur bei Studienbeginn sowie in Monat 12 und am Ende der Studie) eingeschränkt. Bei Patienten ohne VTE während der Studie waren die mittleren D-Dimer-Werte in allen Behandlungsarmen in Monat 12 signifikant niedriger als bei

Studienbeginn. D-Dimer-Werte $\geq 2 \times$ ULN in Monat 12 wurden jedoch bei etwa 30 % der Patienten ohne nachfolgende VTE-Ereignisse beobachtet, was als eingeschränkte Spezifität der D-Dimer-Untersuchung in der Studie zu werten ist.

Bei Patienten mit bekannten VTE-Risikofaktoren sollte Tofacitinib unabhängig von Anwendungsgebiet und Dosierung mit Vorsicht angewendet werden.

Die Dosis von zweimal täglich 10 mg Tofacitinib für die Erhaltungstherapie wird bei Patienten mit CU und bekannten VTE-Risikofaktoren nicht empfohlen, es sei denn, es gibt keine geeignete Behandlungsalternative (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

VTE-Risikofaktoren umfassen: frühere VTE, Patienten, die sich einem größeren chirurgischen Eingriff unterziehen, Immobilisation, Myokardinfarkt (in den vorhergehenden 3 Monaten), Herzinsuffizienz, Anwendung von kombinierten hormonellen Kontrazeptiva oder einer Hormonersatztherapie, Vorliegen einer erblichen Gerinnungsstörung, Krebserkrankung. Zusätzliche VTE-Risikofaktoren wie z. B. höheres Lebensalter, Übergewicht ($\text{BMI} \geq 30$), Diabetes, Hypertonie und Rauchen, sollten ebenfalls berücksichtigt werden. Während der Behandlung mit Tofacitinib sollten Patienten in regelmäßigen Abständen auf Veränderungen des VTE-Risikos untersucht werden.

Bei RA-Patienten mit bekannten VTE-Risikofaktoren sollte eine Untersuchung der D-Dimer-Werte nach etwa 12 Monaten Behandlung in Betracht gezogen werden. Wenn das Ergebnis des D-Dimer-Tests $\geq 2 \times$ ULN beträgt, ist zu bestätigen, dass der klinische Nutzen die Risiken überwiegt, bevor eine Entscheidung über die Fortsetzung der Behandlung mit Tofacitinib getroffen wird.

Patienten mit Anzeichen und Symptomen einer VTE sind unverzüglich zu untersuchen. Bei Patienten mit VTE-Verdacht ist Tofacitinib unabhängig von Anwendungsgebiet oder Dosierung abzusetzen.

Schwerwiegende Infektionen

Schwerwiegende und bisweilen tödliche Infektionen aufgrund bakterieller, mykobakterieller, invasiv-fungaler, viraler oder anderer opportunistischer Krankheitserreger wurden bei Patienten berichtet, die Tofacitinib erhielten. Das Risiko für opportunistische Infektionen ist in asiatischen Regionen höher (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Patienten mit rheumatoider Arthritis, die Kortikosteroide einnehmen, können anfällig für Infektionen sein.

Eine Tofacitinib-Therapie sollte nicht bei Patienten mit aktiven Infektionen, einschließlich lokalisierter Infektionen, eingeleitet werden.

Risiken und Nutzen der Behandlung sind vor der Behandlung mit Tofacitinib abzuwägen

- bei Patienten mit wiederkehrenden Infektionen,
- mit einer schwerwiegenden oder einer opportunistischen Infektion in der Vorgeschichte,

- die in Gegenden mit endemischen Mykosen gelebt oder diese bereist haben,
- mit Grunderkrankungen, die sie für Infektionen anfällig machen.

Die Patienten sind während und nach der Behandlung mit Tofacitinib engmaschig auf die Entwicklung von Anzeichen und Symptomen einer Infektion zu überwachen. Die Behandlung ist zu unterbrechen, wenn es bei einem Patienten zu einer schwerwiegenden Infektion, einer opportunistischen Infektion oder zu einer Sepsis kommt. Patienten, bei denen während der Behandlung mit Tofacitinib eine Neuinfektion auftritt, müssen umgehend vollständigen diagnostischen Tests unterzogen werden, die für immungeschwächte Patienten geeignet sind. Außerdem ist eine angemessene antimikrobielle Therapie einzuleiten, und die Patienten sind engmaschig zu überwachen.

Da bei älteren Patienten und Diabetes-Patienten generell eine höhere Infektionsrate vorliegt, ist bei der Behandlung dieser Patientengruppen Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Bei Patienten über 65 Jahren sollte eine Behandlung mit Tofacitinib nur angewendet werden, wenn es keine geeigneten Behandlungsalternativen gibt (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation).

Das Infektionsrisiko steigt möglicherweise mit dem Schweregrad einer Lymphopenie. Daher sollten für die Beurteilung des individuellen Infektionsrisikos die Lymphozytenzahlen berücksichtigt werden. Die Kriterien für den Behandlungsabbruch und die Lymphopenie-Überwachung werden in Abschnitt 4.2 der Fachinformation erläutert.

Tuberkulose

Risiken und Nutzen der Behandlung sind vor der Behandlung mit Tofacitinib abzuwägen bei Patienten,

- die Tuberkulose ausgesetzt waren,
- die in Gegenden mit endemischer Tuberkulose gelebt oder diese bereist haben.

Die Patienten sind vor und während der Anwendung von Tofacitinib nach geltenden Leitlinien auf eine latente oder aktive Tuberkuloseinfektion zu untersuchen und zu testen.

Patienten mit latenter Tuberkulose, die positiv getestet werden, sollten vor der Einnahme von Tofacitinib mit einer antimykobakteriellen Standardtherapie behandelt werden.

Bei Patienten mit negativem Testergebnis, aber mit latenter oder aktiver Tuberkulose in der Vorgeschichte und bei denen eine adäquate Behandlung nicht bestätigt werden kann, und bei Patienten mit negativem Testergebnis, aber bestehenden Risikofaktoren für eine Tuberkuloseinfektion, sollte vor der Einnahme von Tofacitinib eine antituberkulöse Therapie erwogen werden. Es wird empfohlen, mit einem in der Tuberkulosebehandlung erfahrenen Arzt Rücksprache zu halten, um im Einzelfall zu entscheiden, ob die Einleitung einer antituberkulösen Therapie für einen Patienten geeignet ist. Die Patienten sind engmaschig auf

Anzeichen und Symptome einer Tuberkulose zu überwachen. Dies gilt auch für Patienten, die vor Beginn der Therapie negativ auf eine latente Tuberkuloseinfektion getestet wurden.

Virusreaktivierung

In klinischen Studien mit Tofacitinib sind eine Virusreaktivierung und Fälle einer Reaktivierung von Herpesviren (z. B. Herpes zoster) aufgetreten. Bei Patienten, die mit Tofacitinib behandelt wurden, scheint das Auftreten von Herpes zoster erhöht zu sein bei:

- Patienten japanischer oder koreanischer Herkunft.
- Patienten mit einer ALC unter 1.000 Zellen/mm³ (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).
- Patienten mit langjähriger RA, die zuvor mit 2 oder mehr biologischen krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (bDMARD) behandelt wurden.
- Patienten, die mit zweimal täglich 10 mg behandelt wurden.

Die Wirkung von Tofacitinib auf die Reaktivierung einer chronischen Virushepatitis ist nicht bekannt. Patienten, die positiv auf Hepatitis B oder C getestet wurden, waren von der Teilnahme an den klinischen Studien ausgeschlossen. Vor Beginn der Therapie mit Tofacitinib sollte eine Untersuchung auf eine Virushepatitis entsprechend den klinischen Leitlinien durchgeführt werden.

Schwerwiegende unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse (einschließlich Myokardinfarkt)

Bei Patienten unter Tofacitinib wurden schwerwiegende unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse (MACE) beobachtet.

In einer randomisierten Unbedenklichkeitsstudie nach der Zulassung bei Patienten mit RA, die 50 Jahre oder älter waren und mindestens einen zusätzlichen kardiovaskulären Risikofaktor aufwiesen, wurde unter Tofacitinib im Vergleich zu TNF-Inhibitoren eine erhöhte Inzidenz von Myokardinfarkten beobachtet (siehe Abschnitte 4.8 und 5.1 der Fachinformation). Bei Patienten über 65 Jahre, bei Patienten, die Raucher oder ehemalige Raucher sind, und bei Patienten mit anderen kardiovaskulären Risikofaktoren sollte Tofacitinib nur angewendet werden, wenn keine geeigneten Behandlungsalternativen verfügbar sind.

Malignität und lymphoproliferative Erkrankung

Tofacitinib kann die körpereigene Abwehr gegen Malignome beeinträchtigen.

In einer randomisierten Unbedenklichkeitsstudie nach der Zulassung bei Patienten mit RA, die 50 Jahre oder älter waren und mindestens einen zusätzlichen kardiovaskulären Risikofaktor aufwiesen, wurde unter Tofacitinib im Vergleich zu TNF-Inhibitoren eine erhöhte Inzidenz von malignen Erkrankungen, ausgenommen NMSC, insbesondere Lungenkarzinom und Lymphom, beobachtet (siehe Abschnitte 4.8 und 5.1 der Fachinformation).

Lungenkarzinome und Lymphome bei mit Tofacitinib behandelten Patienten wurden auch in anderen klinischen Studien und bei der Anwendung nach der Zulassung beobachtet.

Andere Malignome bei mit Tofacitinib behandelten Patienten wurden in klinischen Studien und bei der Anwendung nach der Zulassung beobachtet, darunter, aber nicht ausschließlich, Brustkrebs, Melanom, Prostatakrebs und Bauchspeicheldrüsenkrebs.

Bei Patienten über 65 Jahre, Patienten, die Raucher oder ehemalige Raucher sind, und bei Patienten mit anderen Risikofaktoren für Malignome (z. B. aktuelles oder zurückliegendes Malignom, ausgenommen ein erfolgreich behandeltes, nicht-melanozytäres Hautkrebs) sollte Tofacitinib nur angewendet werden, wenn keine geeigneten Behandlungsalternativen verfügbar sind.

Nicht-melanozytäres Hautkrebs

Bei Patienten, die mit Tofacitinib behandelt wurden, wurde über Fälle von nicht-melanozytärem Hautkrebs berichtet. Das Risiko für nicht-melanozytäres Hautkrebs könnte bei Patienten, die mit zweimal täglich 10 mg Tofacitinib behandelt werden, höher sein als bei Patienten, die zweimal täglich 5 mg erhalten. Bei Patienten mit erhöhtem Risiko für Hautkrebs werden regelmäßige Hautuntersuchungen empfohlen (siehe Tabelle 8 in Abschnitt 4.8 der Fachinformation).

Interstitielle Lungenerkrankung

Ebenfalls ist Vorsicht geboten bei Patienten mit einer chronischen Lungenerkrankung in der Vorgeschichte, da sie für Infektionen anfälliger sein können. In klinischen RA-Studien und in der Anwendungsbeobachtung nach Zulassung wurden Fälle von interstitieller Lungenerkrankung (einige davon mit tödlichem Ausgang) bei mit Tofacitinib behandelten Patienten berichtet, obwohl die Rolle der Januskinase(JAK)-Inhibition bei diesen Ereignissen nicht bekannt ist. Asiatische RA-Patienten unterliegen bekanntermaßen einem höheren Risiko für eine interstitielle Lungenerkrankung, weshalb bei der Behandlung dieser Patienten Vorsicht geboten ist.

Magen-Darm-Perforationen

In klinischen Studien wurden Fälle von Magen-Darm-Perforationen berichtet, obwohl die Rolle der JAK-Inhibition bei diesen Ereignissen nicht bekannt ist. Tofacitinib ist bei Patienten mit potenziell erhöhtem Risiko von Magen-Darm-Perforationen mit Vorsicht anzuwenden (z. B. bei Patienten mit Divertikulitis in der Vorgeschichte oder bei Patienten, die gleichzeitig Kortikosteroide und/oder nichtsteroidale entzündungshemmende Arzneimittel anwenden). Bei erstmaligem Auftreten von Anzeichen oder Symptomen abdomineller Komplikationen sind die Patienten unverzüglich zur Früherkennung einer Magen-Darm-Perforation zu untersuchen.

Leberenzyme

Die Behandlung mit Tofacitinib ging bei einigen Patienten mit einer erhöhten Rate von Leberwerterhöhungen einher (siehe Abschnitt 4.8 Leberenzymtests der Fachinformation). Bei der Einleitung einer Tofacitinib-Behandlung von Patienten mit erhöhter Alanin-

Aminotransferase (ALT) oder Aspartat-Aminotransferase (AST) ist Vorsicht geboten, besonders dann, wenn sie in Kombination mit potenziell hepatotoxischen Arzneimitteln, wie z. B. MTX, eingeleitet wird. Nach Beginn der Behandlung werden regelmäßige Kontrollen der Leberenzyme und eine sofortige Abklärung von beobachteten Leberenzymanstiegen empfohlen, um mögliche Fälle einer arzneimittelbedingten Leberschädigung zu erkennen. Bei Verdacht einer arzneimittelbedingten Leberschädigung sollte die Einnahme von Tofacitinib solange unterbrochen werden, bis diese Diagnose ausgeschlossen worden ist.

Überempfindlichkeit

Nach der Markteinführung wurden Fälle von Arzneimittel-Überempfindlichkeit im Zusammenhang mit der Anwendung von Tofacitinib berichtet. Allergische Reaktionen einschließlich Angioödem und Urtikaria sowie schwerwiegende Reaktionen traten auf. Wenn schwerwiegende allergische oder anaphylaktische Reaktionen auftreten, sollte Tofacitinib unverzüglich abgesetzt werden.

Laborparameter

Lymphozyten

Die Behandlung mit Tofacitinib war im Vergleich zu Placebo mit einer erhöhten Rate von Lymphozytopenien verbunden. Bei Lymphozytenzahlen unter 750 Zellen/mm^3 wurden vermehrt schwerwiegende Infektionen beobachtet. Bei Patienten mit einer bestätigten Lymphozytenzahl unter 750 Zellen/mm^3 sollte die Behandlung mit Tofacitinib nicht eingeleitet oder fortgeführt werden. Die Lymphozyten sollten zu Beginn der Therapie und danach alle 3 Monate kontrolliert werden. Empfehlungen zu Therapieänderungen auf Basis der Lymphozytenzahlen siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation.

Neutrophile

Die Behandlung mit Tofacitinib stand im Vergleich zu Placebo im Zusammenhang mit einer erhöhten Inzidenz von Neutropenie (weniger als $2.000 \text{ Zellen/mm}^3$). Bei erwachsenen Patienten mit einer Neutrophilenzahl (ANC) unter $1.000 \text{ Zellen/mm}^3$ und Kindern und Jugendlichen mit einer Neutrophilenzahl (ANC) unter $1.200 \text{ Zellen/mm}^3$ sollte keine Behandlung mit Tofacitinib eingeleitet werden. Die ANC sollte bei Therapiebeginn, nach 4- bis 8-wöchiger Behandlung und danach alle 3 Monate kontrolliert werden. Empfehlungen zu Therapieänderungen aufgrund der ANC siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation.

Hämoglobin

Die Behandlung mit Tofacitinib wurde mit einer Abnahme der Hämoglobinwerte in Verbindung gebracht. Es wird empfohlen, die Tofacitinib-Behandlung bei erwachsenen Patienten mit einem Hb-Wert unter 9 g/dl und bei Kindern und Jugendlichen mit einem Hb-Wert unter 10 g/dl nicht zu beginnen. Der Hämoglobinwert sollte bei Therapiebeginn, nach 4- bis 8-wöchiger Behandlung und danach alle 3 Monate kontrolliert werden. Empfehlungen zu Therapieänderungen aufgrund des Hämoglobinwerts siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation.

Überwachung der Lipidwerte

Während der Behandlung mit Tofacitinib kam es zu einem Anstieg der Blutfettwerte, wie z. B. des Gesamtcholesterins, des Lipoprotein-Cholesterins niedriger Dichte (LDL) und des Lipoprotein-Cholesterins hoher Dichte (HDL). Maximale Effekte waren im Allgemeinen innerhalb von 6 Wochen zu beobachten. Acht Wochen nach Beginn der Tofacitinib-Therapie sollte eine Untersuchung der Blutfettwerte vorgenommen werden. Die Patienten sollten gemäß den klinischen Leitlinien für die Therapie der Hyperlipidämie behandelt werden. Erhöhte Gesamtcholesterin- und LDL-Werte im Zusammenhang mit Tofacitinib können mit einer Statin-Therapie auf die Werte vor der Behandlung gesenkt werden.

Impfungen

Vor Beginn der Therapie mit Tofacitinib sollte der Impfstatus aller Patienten, insbesondere von pJIA- und jPsA-Patienten entsprechend den aktuellen Impfeempfehlungen auf den neuesten Stand gebracht werden. Es wird empfohlen, Lebendimpfstoffe nicht gleichzeitig mit Tofacitinib anzuwenden. Bei der Entscheidung über die Anwendung von Lebendimpfstoffen vor Beginn der Therapie mit Tofacitinib sollte die vorbestehende Immunsuppression des jeweiligen Patienten berücksichtigt werden.

Eine prophylaktische Impfung gegen Herpes zoster sollte gemäß den Impfeempfehlungen in Betracht gezogen werden. Patienten mit langjähriger RA, die zuvor 2 oder mehr bDMARD erhalten haben, sollte besondere Aufmerksamkeit geschenkt werden. Wenn der Herpes-Zoster-Lebendimpfstoff gegeben wird, sollte er nur Patienten mit bekannter Vorgeschichte von Windpocken oder Patienten, die seropositiv auf das Varicella-Zoster-Virus (VZV) getestet wurden, verabreicht werden. Sollte die Vorgeschichte von Windpocken als zweifelhaft oder unzuverlässig erachtet werden, so wird empfohlen, auf Antikörper gegen VZV zu testen.

Eine Impfung mit Lebendimpfstoffen sollte mindestens 2 Wochen, vorzugsweise aber 4 Wochen vor Beginn der Therapie mit Tofacitinib erfolgen, oder gemäß den aktuellen Impfeempfehlungen zur Anwendung von immunmodulierenden Arzneimitteln. Bezüglich einer Sekundärübertragung von Infektionen durch Lebendimpfstoffe auf Patienten unter Tofacitinib liegen keine Daten vor.

Sonstige Bestandteile

Dieses Arzneimittel enthält Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Tablette, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

Retardtabletten

Das Kapitel „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“ für die Retardtabletten entspricht dem der Filmtabletten mit der Ausnahme von wenigen, im Folgenden aufgeführten Unterschieden:

- Folgender Satz unter „Venöse thromboembolische Ereignisse (VTE)“ entfällt: Die Dosis von zweimal täglich 10 mg Tofacitinib für die Erhaltungstherapie wird bei Patienten mit CU und bekannten VTE-Risikofaktoren nicht empfohlen, es sei denn, es gibt keine geeignete Behandlungsalternative (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).
- Der 2. Satz unter „Neutrophile“ lautet: Bei Patienten mit einer Neutrophilenzahl (ANC) unter 1.000 Zellen/mm³ sollte keine Behandlung mit Tofacitinib eingeleitet werden.
- Der 2. Satz unter „Hämoglobin“ lautet: Es wird empfohlen, die Tofacitinib-Behandlung bei Patienten mit einem Hb-Wert unter 9 g/dl nicht zu beginnen.
- Der 1. Satz unter „Impfungen“ lautet: Vor Beginn der Therapie mit Tofacitinib sollte der Impfstatus aller Patienten entsprechend den aktuellen Impfempfehlungen auf den neuesten Stand gebracht werden.
- Folgender Abschnitt ist zusätzlich eingefügt:

Gastrointestinale Obstruktion bei nicht verformbarer Retardformulierung

Vorsicht ist bei der Behandlung mit Tofacitinib Retardtabletten bei Patienten mit vorbestehender schwerer gastrointestinaler Verengung (pathologisch oder iatrogen) geboten. In seltenen Fällen wurde bei Patienten mit bekannten Strikturen unter der Einnahme von anderen Arzneimitteln mit nicht verformbarer Retardformulierung über obstruktive Symptome berichtet.

- Der Abschnitt „Sonstige Bestandteile“ lautet:

Sonstige Bestandteile

Tofacitinib Retardtabletten enthalten Sorbitol. Die additive Wirkung gleichzeitig angewendeter Sorbitol (oder Fructose) -haltiger Arzneimittel und die Einnahme von Sorbitol (oder Fructose) über die Nahrung ist zu berücksichtigen.

Der Sorbitolgehalt oral angewendeter Arzneimittel kann die Bioverfügbarkeit von anderen gleichzeitig oral angewendeten Arzneimitteln beeinflussen.

Lösung zum Einnehmen

Das Kapitel „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“ für die Lösung zum Einnehmen entspricht dem der Filmtabletten mit der Ausnahme von wenigen, im Folgenden aufgeführten Unterschieden:

- Der Abschnitt „Anwendung bei Patienten über 65 Jahre“ entfällt.
- Folgender Satz unter „Venöse thromboembolische Ereignisse (VTE)“ entfällt: Die Dosis von zweimal täglich 10 mg Tofacitinib für die Erhaltungstherapie wird bei Patienten mit CU und bekannten VTE-Risikofaktoren nicht empfohlen, es sei denn, es gibt keine geeignete Behandlungsalternative (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).
- Der zweitletzte Absatz unter „Schwerwiegende Infektionen“ lautet: Da bei Diabetes-Patienten generell eine höhere Infektionsrate vorliegt, ist bei der Behandlung dieser Patientengruppen Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation).
- Folgender Satz unter „Virusreaktivierung“ entfällt: Bei Patienten, die mit Tofacitinib behandelt wurden, scheint das Auftreten von Herpes zoster erhöht zu sein bei Patienten, die mit zweimal täglich 10 mg behandelt wurden.
- Der letzte Satz im Abschnitt „Schwerwiegende unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse (einschließlich Myokardinfarkt)“ lautet: Bei Patienten, die Raucher oder ehemalige Raucher sind, und bei Patienten mit anderen kardiovaskulären Risikofaktoren sollte Tofacitinib nur angewendet werden, wenn keine geeigneten Behandlungsalternativen verfügbar sind.
- Der zweite Absatz im Abschnitt „Malignität und lymphoproliferative Erkrankung“ lautet: In einer randomisierten Unbedenklichkeitsstudie nach der Zulassung bei Patienten mit RA, die 50 Jahre alt oder älter waren und mindestens einen zusätzlichen kardiovaskulären Risikofaktor aufwiesen, wurde unter Tofacitinib im Vergleich zu TFN-Inhibitoren eine erhöhte Inzidenz von malignen Erkrankungen, ausgenommen NMSC, insbesondere von Lungenkarzinom und Lymphom, beobachtet (siehe Abschnitte 4.8 und 5.1 der Fachinformation).
- Der letzte Satz im Abschnitt „Malignität und lymphoproliferative Erkrankung“ lautet: Bei Patienten, die Raucher oder ehemalige Raucher sind, und bei Patienten mit anderen Risikofaktoren für Malignome (z. B. aktuelles oder zurückliegendes Malignom, ausgenommen ein erfolgreich behandelter, nicht-melanozytärer Hautkrebs), sollte Tofacitinib nur angewendet werden, wenn keine geeigneten Behandlungsalternativen verfügbar sind.

- Der Abschnitt „Sonstige Bestandteile“ lautet:

Sonstige Bestandteile

Propylenglycol

Dieses Arzneimittel enthält 2,39 mg Propylenglycol pro ml.

Beispiele für eine Propylenglycol-Exposition basierend auf einer Tagesdosis (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation) lauten wie folgt:

- Eine Dosis von 3,2 mg zweimal täglich XELJANZ 1 mg/ml Lösung zum Einnehmen, eingenommen von einem Kind mit einem Körpergewicht von 10 kg bis < 20 kg, führt zu einer Propylenglycol-Exposition von 1,53 mg/kg/Tag.
- Eine Dosis von 4 mg zweimal täglich XELJANZ 1 mg/ml Lösung zum Einnehmen, eingenommen von einem Kind mit einem Körpergewicht von 20 kg bis < 40 kg, führt zu einer Propylenglycol-Exposition von 0,96 mg/kg/Tag.
- Eine Dosis von 5 mg zweimal täglich XELJANZ 1 mg/ml Lösung zum Einnehmen, eingenommen von einem Kind mit einem Körpergewicht von ≥ 40 kg führt zu einer Propylenglycol-Exposition von 0,60 mg/kg/Tag.

Natriumbenzoat

Dieses Arzneimittel enthält 0,9 mg Natriumbenzoat pro ml.

Natrium

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro ml, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Filmtabletten, Lösung zum Einnehmen

Mögliche Beeinflussung der Pharmakokinetik (PK) von Tofacitinib durch andere Arzneimittel

Da Tofacitinib durch CYP3A4 metabolisiert wird, ist eine Wechselwirkung mit Arzneimitteln, die CYP3A4 hemmen oder induzieren, wahrscheinlich. Die Tofacitinib-Exposition ist erhöht, wenn gleichzeitig starke CYP3A4-Inhibitoren (z. B. Ketoconazol) angewendet werden oder wenn die gleichzeitige Anwendung mindestens eines Arzneimittels zu einer mittelstarken Hemmung von CYP3A4 und zu einer starken Hemmung von CYP2C19 (z. B. Fluconazol) führt (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

Bei gleichzeitiger Anwendung mit starken CYP-Induktoren (z. B. Rifampicin) verringert sich die Tofacitinib-Exposition. CYP2C19-Inhibitoren alleine oder P-Glykoprotein-Inhibitoren beeinflussen die PK von Tofacitinib wahrscheinlich nur unwesentlich.

Bei gleichzeitiger Anwendung von Ketoconazol (starker CYP3A4-Inhibitor), Fluconazol (mittelstarker CYP3A4- und starker CYP2C19-Inhibitor), Tacrolimus (schwacher CYP3A4-Inhibitor) und Ciclosporin (mittelstarker CYP3A4-Inhibitor) erhöhte sich die AUC von Tofacitinib, während Rifampicin (ein starker CYP3A4-Induktor) die AUC erniedrigte. Die gleichzeitige Anwendung von Tofacitinib und starken CYP3A4-Induktoren (z. B. Rifampicin) kann zu einem Verlust oder zu einer Verringerung des klinischen Ansprechens führen (siehe Abbildung 1 der Fachinformation). Die gleichzeitige Anwendung starker CYP3A4-Induktoren mit Tofacitinib wird nicht empfohlen. Die gleichzeitige Anwendung von Ketoconazol und Fluconazol erhöhte den C_{\max} -Wert von Tofacitinib, während Tacrolimus, Ciclosporin und Rifampicin den C_{\max} von Tofacitinib senkten. Die gleichzeitige Anwendung von einmal wöchentlich 15-25 mg MTX hatte keine Auswirkung auf die PK von Tofacitinib bei RA-Patienten (siehe Abbildung 1 der Fachinformation).

Mögliche Beeinflussung der PK anderer Arzneimittel durch Tofacitinib

Die gleichzeitige Anwendung von Tofacitinib hatte bei gesunden weiblichen Probanden keine Auswirkungen auf die Pharmakokinetik der oralen Empfängnisverhütungsmittel Levonorgestrel und Ethinylestradiol.

Bei gleichzeitiger Anwendung von Tofacitinib mit einmal wöchentlich 15-25 mg MTX bei RA-Patienten verringerten sich die AUC und C_{\max} von MTX um 10 % bzw. 13 %. Das Ausmaß der Verringerung der MTX-Exposition rechtfertigt keine Veränderungen der individuellen MTX-Dosierung.

Kinder und Jugendliche

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

Retardtabletten

Das Kapitel „Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen“ für die Retardtabletten entspricht dem der Filmtabletten mit Ausnahme des folgenden Unterschieds:

- Folgender Abschnitt entfällt:

Kinder und Jugendliche

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Filmtabletten, Retardtabletten, Lösung zum Einnehmen

Schwangerschaft

Es gibt keine adäquaten und gut kontrollierten Studien zur Anwendung von Tofacitinib bei schwangeren Frauen. Tofacitinib erwies sich bei Ratten und Kaninchen als teratogen, und es beeinträchtigte die Geburt und die peri-/postnatale Entwicklung (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation).

Aus Vorsichtsgründen ist die Anwendung von Tofacitinib während der Schwangerschaft kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3 der Fachinformation).

Frauen im gebärfähigen Alter/Verhütung bei Frauen

Frauen im gebärfähigen Alter müssen angewiesen werden, während der Behandlung mit Tofacitinib und für mindestens 4 Wochen nach Einnahme der letzten Dosis eine zuverlässige Verhütungsmethode anzuwenden.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Tofacitinib in die Muttermilch sezerniert wird. Ein Risiko für das gestillte Kind kann nicht ausgeschlossen werden. Tofacitinib wurde in die Milch laktierender Ratten ausgeschieden (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation). Aus Vorsichtsgründen ist die Anwendung von Tofacitinib während der Stillzeit kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3 der Fachinformation).

Fertilität

Es wurden keine formalen Studien zur möglichen Wirkung auf die Fertilität beim Menschen durchgeführt. Tofacitinib beeinträchtigte bei Ratten die weibliche Fertilität, aber nicht die männliche Fertilität (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation).

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Filmtabletten, Retardtabletten, Lösung zum Einnehmen

Tofacitinib hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus Annex IIb (Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen) des European Assessment Reports (EPAR) des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2)

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels

Sofern im zentralen Zulassungsverfahren für das zu bewertende Arzneimittel ein Annex IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind) des EPAR erstellt wurde, benennen Sie die dort genannten Anforderungen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die folgenden Angaben finden sich nicht in Annex IV (Zulassung unter besonderen Bedingungen), sondern in Annex II Punkt D. Ein Annex IV wurde nicht erstellt. Im Folgenden werden die Informationen aus dem Annex II Punkt D sowie die Rote-Hand-Briefe zu Tofacitinib dargestellt.

Annex II Punkt D

Risikomanagement-Plan (RMP)

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen muss vor der Markteinführung von XELJANZ in jedem Mitgliedsstaat Inhalt und Format des Schulungsprogramms, einschließlich der Kommunikationsmittel, der Modalitäten zur Verteilung und aller sonstigen Aspekte des Programms, mit der zuständigen nationalen Behörde abstimmen. Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen muss sicherstellen, dass in jedem Mitgliedsstaat, in dem XELJANZ vermarktet wird, alle Ärzte, die vorhaben, XELJANZ zu verordnen, mit dem entsprechenden Schulungsmaterial versorgt werden.

Das hauptsächliche Ziel des Programms ist es, das Bewusstsein über die Risiken des Arzneimittels zu schärfen, insbesondere in Bezug auf schwerwiegende Infektionen, venöse thromboembolische Ereignisse (tiefe Venenthrombose [TVT] und Lungenembolie [LE]), kardiovaskuläres Risiko (mit Ausnahme von Myokardinfarkt [MI]), MI, Herpes zoster, Tuberkulose (TB) und andere opportunistische Infektionen, Malignom (einschließlich Lymphom und Lungenkrebs), gastrointestinale Perforationen, interstitielle Lungenkrankheit und Laborwertveränderungen.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen muss sicherstellen, dass in jedem Mitgliedsstaat, in dem XELJANZ vermarktet wird, allen Ärzten und Patienten bzw. deren Betreuern, die XELJANZ voraussichtlich verordnen oder anwenden werden, das folgende Schulungsmaterial verfügbar gemacht wird:

- Schulungsmaterial für Ärzte
- Informationsmaterial für Patienten

Das Schulungsmaterial für Ärzte soll enthalten:

- Die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels
- Arztbroschüre
- Checkliste für den verschreibenden Arzt
- Patientenpass
- Einen Verweis auf die Internetseite mit dem Schulungsmaterial und dem Patientenpass

Die Arztbroschüre soll die folgenden Kernelemente enthalten:

- Wichtige Informationen über die Sicherheitsprobleme, auf die die zusätzlichen risikominimierenden Maßnahmen (zRMM) gerichtet sind (z. B. Ernsthaftigkeit, Schweregrad, Häufigkeit, Zeit bis zum Auftreten, Reversibilität der Nebenwirkung, falls zutreffend)

- Angaben zu der Patientengruppe mit erhöhtem Risiko von Sicherheitsproblemen, auf die die zRMM gerichtet sind (z. B. Gegenanzeigen, Risikofaktoren, erhöhtes Risiko von Interaktionen mit bestimmten Arzneimitteln)
- Angaben zu der Patientengruppe mit erhöhtem Risiko für VTE, ein kardiovaskuläres Risiko einschließlich MI, und Malignom (einschließlich Lymphom und Lungenkrebs)
- Angaben zur Anwendung von XELJANZ in Patienten über 65 Jahre, einschließlich Informationen über bestimmte Risiken in dieser Patientengruppe (z. B. schwerwiegende Infektionen, Myokardinfarkt, Malignom) und Angaben wie das Risiko von Tofacitinib in Patienten über 65 Jahre in der klinischen Praxis zu minimieren ist, d. h. die Empfehlung, dass Tofacitinib bei Patienten über 65 Jahre nur angewendet werden sollte, wenn es keine geeigneten Behandlungsalternativen gibt.
- Einzelheiten darüber, wie Sicherheitsprobleme zu minimieren sind, auf die die zRMM gerichtet sind, mittels geeigneter Überwachung und Management (d. h. wer das Arzneimittel erhalten kann, was zu tun ist, was zu unterlassen ist und wer im Hinblick auf verschiedenen Szenarien am ehesten betroffen ist, etwa wann die Verschreibung/ Einnahme einzuschränken oder zu beenden ist, wie das Arzneimittel anzuwenden ist, wann die Dosierung aufgrund von Laborbefunden, Anzeichen und Symptomen zu erhöhen/ zu senken ist)
- Angaben wie die Risiken für VTE, kardiovaskuläres Risiko einschließlich MI und Malignom (einschließlich Lymphom und Lungenkrebs) in der klinischen Praxis zu minimieren sind, d. h.:
 - VTE: Tofacitinib sollte bei Patienten mit bekannten VTE Risikofaktoren mit Vorsicht angewendet werden. Tofacitinib 10 mg zweimal täglich ist nicht für die Erhaltungstherapie bei CU Patienten mit bekannten VTE Risikofaktoren empfohlen, es sei denn, es gibt keine geeigneten Behandlungsalternativen.
 - Kardiovaskuläres Risiko und MI: Bei Patienten über 65 Jahre, Patienten, die Raucher oder ehemalige Raucher sind, und bei Patienten mit anderen kardiovaskulären Risikofaktoren sollte Tofacitinib nur angewendet werden, wenn es keine geeigneten Behandlungsalternativen gibt.
 - Malignome: Bei Patienten über 65 Jahre, Patienten, die Raucher oder ehemalige Raucher sind, und bei Patienten mit anderen Risikofaktoren für Malignome (z. B. aktuelles oder zurückliegendes Malignom, ausgenommen ein erfolgreich behandelte nicht-melanozytärer Hautkrebs) sollte Tofacitinib nur angewendet werden, wenn es keine geeigneten Behandlungsalternativen gibt.
- Kernbotschaften, die bei der Beratung der Patienten zu vermitteln sind
- Anweisungen, wie bei möglichen Nebenwirkungen vorzugehen ist

- Informationen über die BSRBR-, ARTIS-, RABBIT-, BIODABASER-, CU-Register und die Register zu polyartikulärer juveniler idiopathischer Arthritis (pJIA) und juveniler Psoriasis-Arthritis und die Bedeutung, sich daran zu beteiligen
- Dass der Impfstatus vor Beginn der Behandlung zu vervollständigen ist, da empfohlen wird, keine Lebendimpfstoffe gleichzeitig mit Tofacitinib zu verabreichen

Die Checkliste für den verschreibenden Arzt soll die folgenden Kernbotschaften enthalten:

- Auflistung der Tests, die während des Patientenscreenings zu Beginn der Behandlung und während der Erhaltungstherapie durchzuführen sind
- Dass der Impfstatus vor Beginn der Behandlung zu vervollständigen ist
- Ein spezifischer Hinweis darauf, dass die Patientin aufgeklärt wurde und versteht, dass Tofacitinib während Schwangerschaft und Stillzeit kontraindiziert ist und Frauen im gebärfähigen Alter während der Behandlung mit Tofacitinib und mindestens 4 Wochen nach Einnahme der letzten Dosis zuverlässige Verhütungsmethoden anwenden müssen
- Dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Tofacitinib mit dem Patienten besprochen und dem Patienten der Patientenpass ausgehändigt und erklärt werden muss
- Wichtige Begleiterkrankungen, bei denen Vorsicht geboten ist, wenn XELJANZ angewendet wird, und Erkrankungen, bei denen XELJANZ nicht angewendet werden sollte
- Anweisungen zur Minimierung des Risikos für kardiovaskuläre Ereignisse einschließlich MI und Malignom (einschließlich Lymphom und Lungenkrebs), d. h.,
 - Kardiovaskuläres Risiko und MI: Bei Patienten über 65 Jahre, Patienten, die Raucher oder ehemalige Raucher sind, und bei Patienten mit anderen kardiovaskulären Risikofaktoren sollte Tofacitinib nur angewendet werden, wenn es keine geeigneten Behandlungsalternativen gibt.
 - Malignome: Bei Patienten über 65 Jahre, Patienten, die Raucher oder ehemalige Raucher sind, und bei Patienten mit anderen Risikofaktoren für Malignome (z. B. aktuelles oder zurückliegendes Malignom, ausgenommen ein erfolgreich behandeltes nicht-melanozytäres Hautkrebs) sollte Tofacitinib nur angewendet werden, wenn es keine geeigneten Behandlungsalternativen gibt.
- Anweisung, dass Tofacitinib bei Patienten über 65 Jahre nur angewendet werden sollte, wenn es keine geeigneten Behandlungsalternativen gibt.
- Auflistung von gleichzeitig angewendeten Arzneimitteln, die mit der Anwendung von XELJANZ nicht kompatibel sind

- Die Notwendigkeit, mit den Patienten die mit der Anwendung von XELJANZ verbundenen Risiken zu besprechen, insbesondere in Bezug auf Infektionen, venöse thromboembolische Ereignisse (tiefe Venenthrombose [TVT] und Lungenembolie [LE]), kardiovaskuläres Risiko (mit Ausnahme von MI), MI, Herpes zoster, Tuberkulose (TB) und andere opportunistische Infektionen, Malignom (einschließlich Lymphom und Lungenkrebs), gastrointestinale Perforationen, interstitielle Lungenkrankheit und Laborwertveränderungen
- Die Notwendigkeit, jegliche Anzeichen und Symptome sowie Laborwertveränderungen zu kontrollieren, um die vorgenannten Risiken frühzeitig erkennen zu können.

Der Patientenpass soll die folgenden Kernbotschaften enthalten:

- Ein Warnhinweis für Ärzte, die den Patienten jemals behandeln, dass der Patient XELJANZ anwendet, z. B. in Notfallsituationen
- Dass die Behandlung mit XELJANZ das Risiko von Infektionen, Malignomen (einschließlich Lungenkrebs, Lymphom) und nicht-melanozytärem Hautkrebs erhöhen kann
- Dass die Patienten den Arzt informieren sollten, wenn sie vorhaben, sich impfen zu lassen oder schwanger werden möchten
- Anzeichen und Symptome folgender Sicherheitsprobleme und/ oder wann sie ärztliche Hilfe in Anspruch nehmen sollen: Infektionen, venöse thromboembolische Ereignisse (tiefe Venenthrombose [TVT] und Lungenembolie [LE]), Myokardinfarkt [MI], Reaktivierung von Herpes zoster, Malignome (einschließlich Lungenkrebs, Lymphom), nicht-melanozytärer Hautkrebs, Erhöhung der Transaminasen und Möglichkeit eines Arzneimittel-induzierten Leberschadens, gastrointestinale Perforation, interstitielle Lungenkrankheit, erhöhte Immunsuppression bei Anwendung in Kombination mit Biologika und Immunsuppressiva, einschließlich B-Lymphozyten-senkende Arzneimittel, erhöhtes Risiko von Nebenwirkungen, wenn XELJANZ zusammen mit MTX angewendet wird, erhöhte Exposition gegenüber XELJANZ, wenn es gleichzeitig mit CYP3A4 und CYP2C19-Hemmern angewendet wird, Auswirkungen auf die Schwangerschaft und den Fötus, Anwendung in der Stillzeit, Auswirkung auf die Wirksamkeit von Impfungen und die Anwendung von attenuierten Lebendimpfstoffen.
- Die Kontaktdaten des verschreibenden Arztes

Die Internetseite soll enthalten:

- Das Schulungsmaterial in digitaler Form
- Den Patientenpass in digitaler Form

Das Informationsmaterial für Patienten sollte enthalten:

- Gebrauchsinformation
- Patientenpass
- Hinweise zur Anwendung

Rote-Hand-Briefe

Seit der Markteinführung von Tofacitinib sind 5 Rote-Hand-Briefe zu Tofacitinib erschienen (4-8). Die Inhalte dieser Rote-Hand-Briefe sind der Tabelle 3-36 zu entnehmen.

Tabelle 3-36: Übersicht über Rote-Hand-Briefe zu Tofacitinib

| Datum | Kurzbeschreibung | Zusammenfassung | Referenz |
|------------|---|--|----------|
| 20.03.2019 | Erhöhtes Risiko von Lungenembolie und Mortalität bei Patienten mit rheumatoider Arthritis, die in einer klinischen Prüfung 10 mg zweimal täglich erhalten | <ul style="list-style-type: none"> • In einer derzeit laufenden klinischen Prüfung bei Patienten mit rheumatoider Arthritis (RA), die Tofacitinib 10 mg zweimal täglich erhielten, wurde ein erhöhtes Risiko von Lungenembolie und Gesamtmortalität berichtet. Die Studie umfasste Patienten mit RA im Alter ab 50 Jahren mit mindestens einem zusätzlichen kardiovaskulären Risikofaktor. • Bei dieser klinischen Prüfung war die Gesamtinzidenz von Lungenembolie im Studienarm mit Tofacitinib 10 mg zweimal täglich im Vergleich zum TNF-Arm der Studie um das Fünffache erhöht. Die Gesamtinzidenz war auch um etwa das Dreifache höher als bei der Behandlung mit Tofacitinib in anderen Studien im klinischen Studienprogramm für Tofacitinib. • Die Dosis von 10 mg Tofacitinib zweimal täglich ist in der Europäischen Union nicht zur Anwendung bei rheumatoider Arthritis zugelassen. • Verschreibende Ärzte sollten die in der Fachinformation für Tofacitinib zugelassene Dosis beachten, die für das Anwendungsgebiet RA 5 mg zweimal täglich beträgt. • Patienten, die Tofacitinib erhalten, sollten ungeachtet des jeweiligen Anwendungsgebiets auf Zeichen und Symptome von Lungenembolie überwacht werden und angewiesen werden, sofort einen Arzt zu konsultieren, falls Sie solche Symptome bei sich feststellen. | (4) |
| 22.05.2019 | Einschränkung der Anwendung von zweimal täglich 10 mg bei Patienten mit erhöhtem Risiko für Lungenembolien | <ul style="list-style-type: none"> • Die Anwendung von zweimal täglich 10 mg Tofacitinib ist kontraindiziert bei Patienten, bei denen eine oder mehrere der folgenden Gegebenheiten zutreffen: <ul style="list-style-type: none"> – Anwendung von kombinierten hormonellen Kontrazeptiva oder einer Hormonersatztherapie – Herzinsuffizienz | (5) |

| Datum | Kurzbeschreibung | Zusammenfassung | Referenz |
|------------|--|--|----------|
| | | <ul style="list-style-type: none"> – früheres Auftreten von thromboembolischen Ereignissen, entweder als tiefe Venenthrombose oder Lungenembolie – Vorliegen einer erblichen Gerinnungsstörung – Krebserkrankung – Patienten, die sich einem größeren chirurgischen Eingriff unterziehen • Weitere Risikofaktoren, die bei der Bewertung des Patientenrisikos für Lungenembolien in Betracht gezogen werden sollten, sind Lebensalter, Adipositas, Nikotinkonsum und Immobilisation. • Patienten, die bereits zweimal täglich mit 10 mg Tofacitinib behandelt werden und ein erhöhtes Risiko für Lungenembolien aufweisen, sollen auf eine alternative Therapie umgestellt werden. • Patienten, die Tofacitinib erhalten, sollten ungeachtet des jeweiligen Anwendungsgebiets auf Zeichen und Symptome einer Lungenembolie überwacht und angewiesen werden, sofort einen Arzt zu konsultieren, falls sie solche Symptome bei sich feststellen. | |
| 20.03.2020 | Erhöhtes Risiko für venöse thromboembolische Ereignisse und erhöhtes Risiko für schwerwiegende und tödlich verlaufende Infektionen | <ul style="list-style-type: none"> • Bei Patienten unter Behandlung mit Tofacitinib wurde ein dosisabhängiges erhöhtes Risiko für schwerwiegende venöse thromboembolische Ereignisse wie Lungenembolien (davon einige mit tödlichem Ausgang) und tiefe Venenthrombosen beobachtet. • Bei Patienten mit bekannten Risikofaktoren für venöse thromboembolische Ereignisse sollte Tofacitinib, ungeachtet von Indikation und Dosis, nur mit Vorsicht eingesetzt werden. • Der Einsatz von zweimal täglich 10 mg Tofacitinib zur Erhaltungstherapie bei Patienten mit Colitis ulcerosa und bekannten Risikofaktoren für venöse thromboembolische Ereignisse wird nicht empfohlen, es sei denn, es steht keine geeignete Therapiealternative zur Verfügung. • Die empfohlene Dosis von zweimal täglich 5 mg zur Behandlung der rheumatoiden Arthritis und Psoriasis-Arthritis sollte nicht überschritten werden. • Patienten sind vor Beginn einer Therapie mit Tofacitinib darüber aufzuklären, welche Anzeichen und Symptome auf venöse thromboembolische Ereignisse hindeuten können. Patienten sollten angewiesen werden, bei Auftreten derartiger Symptome unter Behandlung mit Tofacitinib unverzüglich einen Arzt zu konsultieren. • Patienten über 65 Jahre haben ein zusätzlich erhöhtes Risiko für schwerwiegende Infektionen sowie ein erhöhtes Mortalitätsrisiko aufgrund von Infektionen. Daher sollte eine Behandlung mit Tofacitinib bei solchen Patienten nur in Betracht gezogen werden, wenn keine geeignete Therapiealternative zur Verfügung steht. | (6) |

| Datum | Kurzbeschreibung | Zusammenfassung | Referenz |
|--|--|---|----------|
| 24.03.2021 | Erste Ergebnisse einer klinischen Studie deuten auf ein erhöhtes Risiko für schwerwiegende unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse und maligne Erkrankungen (ohne NMSC) bei der Verwendung von Tofacitinib im Vergleich zu TNF-alpha-Inhibitoren | <ul style="list-style-type: none"> • Vorläufige Daten aus einer abgeschlossenen klinischen Studie bei Patienten mit rheumatoider Arthritis (A3921133) deuten auf ein höheres Risiko für schwerwiegende unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse (MACE) und maligne Erkrankungen (mit Ausnahme von nicht-melanozytärem Hautkrebs [NMSC]) unter der Behandlung mit Tofacitinib im Vergleich zu Patienten, die mit einem TNF-Alpha-Inhibitor behandelt wurden. • Bei der Entscheidung, ob Sie Patienten Tofacitinib verschreiben oder ob diese weiterhin die Therapie fortsetzen, sollten Sie auch künftig den Nutzen und die Risiken einer Anwendung von Tofacitinib abwägen. Beachten Sie weiterhin die Empfehlungen in der Produktinformation von Tofacitinib. • Informieren Sie die Patienten, dass sie die Einnahme von Tofacitinib nicht ohne vorherige Rücksprache mit ihrem Arzt beenden sollten und dass sie sich bei Fragen oder Bedenken an ihren Arzt wenden sollen. • Die weitere Auswertung der Daten aus der Studie A3921133 und deren mögliche Relevanz für die Produktinformation von Tofacitinib wird derzeit von der EMA vorgenommen. Die endgültigen Schlussfolgerungen und Empfehlungen werden nach Abschluss der Bewertung bekannt gegeben. | (7) |
| 06.07.2021 | Erhöhtes Risiko für schwerwiegende unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse und maligne Erkrankungen bei Anwendung von Tofacitinib im Vergleich zu TNF-alpha-Inhibitoren | <ul style="list-style-type: none"> • In der abgeschlossenen klinischen Prüfung (A3921133) bei Patienten mit rheumatoider Arthritis (RA), die 50 Jahre oder älter waren und mindestens einen zusätzlichen kardiovaskulären Risikofaktor aufwiesen, wurde eine erhöhte Inzidenz von Myokardinfarkten unter Tofacitinib im Vergleich zu TNF-alpha-Inhibitoren beobachtet. • Die Studie zeigte unter Tofacitinib im Vergleich zu TNF-alpha-Inhibitoren auch eine erhöhte Inzidenz von malignen Erkrankungen, insbesondere von Lungenkrebs und Lymphomen, mit Ausnahme von nicht-melanozytärem Hautkrebs (NMSC). • Tofacitinib sollte nur dann bei Patienten über 65 Jahren, bei Patienten, die gegenwärtig rauchen oder früher geraucht haben, bei Patienten mit anderen kardiovaskulären Risikofaktoren und bei Patienten mit anderen Risikofaktoren für maligne Erkrankungen eingesetzt werden, wenn keine geeigneten Behandlungsalternativen zur Verfügung stehen. • Verordnende Ärzte sollten mit den Patienten die Risiken besprechen, die mit der Anwendung von XELJANZ verbunden sind, einschließlich des Risikos für Myokardinfarkt, Lungenkrebs und Lymphom. | (8) |
| EMA: Europäische Arzneimittelagentur (<i>European Medicines Agency</i>); MACE: schwerwiegende unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse (<i>major adverse cardiac events</i>); NMSC: nicht-melanozytärer Hautkrebs (<i>non-melanoma skin cancer</i>); RA: rheumatoide Arthritis; TNF: Tumornekrosefaktor | | | |

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

Benennen Sie die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung („proposed risk minimization activities“), die in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans beschrieben und im European Public Assessment Report (EPAR) veröffentlicht sind. Machen Sie auch Angaben zur Umsetzung dieser Maßnahmen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die Maßnahmen zur Risikominimierung sind im Tofacitinib Risiko-Management-Plan (*risk-management plan*, RMP) beschrieben (9, 10) und in Tabelle 3-37 zusammengefasst. Im RMP wird als zusätzliche Maßnahme die Bereitstellung von Schulungs- bzw. Informationsmaterial für Ärzte und Patienten festgelegt (siehe Abschnitt 3.4.3).

Tabelle 3-37: Tofacitinib Risk-Management-Plan – Risikominimierungs-Maßnahmen

| Sicherheitsbedenken | Risikominimierungs-Maßnahmen (routinemäßig und zusätzlich) | Angaben aus der Fachinformation/ Maßnahmen |
|--|--|--|
| Wichtige identifizierte Risiken | | |
| Venöse thromboembolische Ereignisse (TVT/LE) | Routinemäßige Risikominimierungs-Maßnahmen | <u>Routinemäßige Risikokommunikation:</u> Fachinformation Abschnitt 4.2 Dosierung und Art der Anwendung Fachinformation Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung Fachinformation Abschnitt 4.8 Nebenwirkungen Fachinformation Abschnitt 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften |
| | Zusätzliche Risikominimierungs-Maßnahmen | <u>Empfohlene routinemäßige Aktivitäten zur Risikominimierung durch spezifische klinische Maßnahmen:</u> Hinweise zur Dosierung für 10 mg 2-mal täglich sind in Abschnitt 4.2 der Fachinformation enthalten. Angaben zur Untersuchung von Patienten mit Anzeichen oder Symptomen eines venösen thromboembolischen Ereignisses (TVT/LE) und zum Absetzen der Tofacitinib-Behandlung bei Patienten mit Verdacht auf tiefe Venenthrombose (TVT/LE) sind in Abschnitt 4.4 der Fachinformation enthalten. |
| | | Entwicklung eines Schulungsprogramms inklusive zusätzlichem Material für Patienten (Patientenpass) und verschreibende Ärzte (einschließlich Behandlungs-Checkliste, Arztbroschüre). |

| Sicherheitsbedenken | Risikominimierungsmaßnahmen (routinemäßig und zusätzlich) | Angaben aus der Fachinformation/ Maßnahmen |
|--|---|--|
| Schwerwiegende und andere wichtige Infektionen | Routinemäßige Risikominimierungsmaßnahmen | <p><u>Routinemäßige Risikokommunikation:</u> Fachinformation Abschnitt 4.2 Dosierung und Art der Anwendung Fachinformation Abschnitt 4.3 Gegenanzeigen Fachinformation Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung Fachinformation Abschnitt 4.8 Nebenwirkungen Fachinformation Abschnitt 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften</p> <p><u>Empfohlene routinemäßige Aktivitäten zur Risikominimierung durch spezifische klinische Maßnahmen:</u> Empfehlungen zur Unterbrechung der Tofacitinib-Behandlung bei Patienten mit schwerwiegenden und anderen wichtigen Infektionen sind in Abschnitt 4.2 der Fachinformation enthalten. Schwerwiegende und andere wichtige Infektionen, für die Tofacitinib kontraindiziert ist, sind in Abschnitt 4.3 der Fachinformation enthalten (aktive Tuberkulose, schwerwiegende Infektionen wie z. B. Sepsis oder opportunistische Infektionen sind Gegenanzeigen). Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung für schwerwiegende und andere wichtige Infektionen werden in Abschnitt 4.4 der Fachinformation beschrieben, einschließlich Angaben, wie z. B., dass eine Tofacitinib-Therapie nicht bei Patienten mit aktiven Infektionen, einschließlich lokalisierter Infektionen, eingeleitet werden sollte, dass Patienten während und nach der Behandlung mit Tofacitinib engmaschig auf die Entwicklung von Anzeichen und Symptomen einer Infektion zu überwachen sind, und Empfehlungen bezüglich Tuberkulose. Bei Patienten im Alter von über 65 Jahren sollte Tofacitinib nur in Betracht gezogen werden, wenn keine geeignete alternative Behandlung verfügbar ist.</p> |
| | Zusätzliche Risikominimierungsmaßnahmen | Entwicklung eines Schulungsprogramms inklusive zusätzlichem Material für Patienten (Patientenpass) und verschreibende Ärzte (einschließlich Behandlungs-Checkliste, Arztbroschüre). |
| | Herpes zoster Reaktivierung | Routinemäßige Risikominimierungsmaßnahmen |
| Zusätzliche Risikominimierungsmaßnahmen | | Entwicklung eines Schulungsprogramms inklusive zusätzlichem Material für Patienten (Patientenpass) und verschreibende Ärzte (einschließlich Arztbroschüre). |

| Sicherheitsbedenken | Risikominimierungsmaßnahmen (routinemäßig und zusätzlich) | Angaben aus der Fachinformation/ Maßnahmen |
|-----------------------------|---|--|
| Lungenkarzinom ^a | Routinemäßige Risikominimierungsmaßnahmen | <p><u>Routinemäßige Risikokommunikation:</u> Fachinformation Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung Fachinformation Abschnitt 4.8 Nebenwirkungen Fachinformation Abschnitt 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften</p> <p><u>Empfohlene routinemäßige Aktivitäten zur Risikominimierung durch spezifische klinische Maßnahmen:</u> Risikofaktoren für Lungenkarzinome sind in Abschnitt 4.4 der Fachinformation enthalten. Zusätzlich ist in Abschnitt 4.4 angegeben, dass bei Patienten über 65 Jahre, bei Patienten, die Raucher oder ehemalige Raucher sind, und bei Patienten mit anderen Risikofaktoren für Malignome (z. B. aktuelles oder zurückliegendes Malignom, ausgenommen ein erfolgreich behandelter, nicht-melanozytärer Hautkrebs) Tofacitinib nur angewendet werden sollte, wenn keine geeigneten Behandlungsalternativen verfügbar sind.</p> |
| | Zusätzliche Risikominimierungsmaßnahmen | Entwicklung eines Schulungsprogramms inklusive zusätzlichem Material für Patienten (Patientenpass) und verschreibende Ärzte (einschließlich Behandlungs-Checkliste, Arztbroschüre). |
| Lymphom ^a | Routinemäßige Risikominimierungsmaßnahmen | <p><u>Routinemäßige Risikokommunikation:</u> Fachinformation Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung Fachinformation Abschnitt 4.8 Nebenwirkungen Fachinformation Abschnitt 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften</p> <p><u>Empfohlene routinemäßige Aktivitäten zur Risikominimierung durch spezifische klinische Maßnahmen:</u> Risikofaktoren für Lymphome sind in Abschnitt 4.4 der Fachinformation enthalten. Zusätzlich ist in Abschnitt 4.4 angegeben, dass bei Patienten über 65 Jahre, bei Patienten, die Raucher oder ehemalige Raucher sind, und bei Patienten mit anderen Risikofaktoren für Malignome (z. B. aktuelles oder zurückliegendes Malignom, ausgenommen ein erfolgreich behandelter, nicht-melanozytärer Hautkrebs) Tofacitinib nur angewendet werden sollte, wenn keine geeigneten Behandlungsalternativen verfügbar sind.</p> |
| | Zusätzliche Risikominimierungsmaßnahmen | Entwicklung eines Schulungsprogramms inklusive zusätzlichem Material für Patienten (Patientenpass) und verschreibende Ärzte (einschließlich Behandlungs-Checkliste, Arztbroschüre). |

| Sicherheitsbedenken | Risikominimierungsmaßnahmen (routinemäßig und zusätzlich) | Angaben aus der Fachinformation/ Maßnahmen |
|---|---|--|
| Myokardinfarkt ^a | Routinemäßige Risikominimierungsmaßnahmen | <u>Routinemäßige Risikokommunikation:</u> Fachinformation Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung Fachinformation Abschnitt 4.8 Nebenwirkungen Fachinformation Abschnitt 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften <u>Empfohlene routinemäßige Aktivitäten zur Risikominimierung durch spezifische klinische Maßnahmen:</u> Risikofaktoren für einen Myokardinfarkt sind in Abschnitt 4.4 der Fachinformation enthalten. Zusätzlich ist in Abschnitt 4.4 unter MACE (einschließlich MI) angegeben, dass bei Patienten über 65 Jahre, bei Patienten, die Raucher oder ehemalige Raucher sind, und bei Patienten mit anderen kardiovaskulären Risikofaktoren Tofacitinib nur angewendet werden sollte, wenn keine geeigneten Behandlungsalternativen verfügbar sind. |
| | Zusätzliche Risikominimierungsmaßnahmen | Entwicklung eines Schulungsprogramms inklusive zusätzlichem Material für Patienten (Patientenpass) und verschreibende Ärzte (einschließlich Behandlungs-Checkliste, Arztbroschüre). |
| Abfall der Neutrophilen und Neutropenie | Routinemäßige Risikominimierungsmaßnahmen | <u>Routinemäßige Risikokommunikation:</u> Fachinformation Abschnitt 4.2 Dosierung und Art der Anwendung Fachinformation Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung Fachinformation Abschnitt 4.8 Nebenwirkungen <u>Empfohlene routinemäßige Aktivitäten zur Risikominimierung durch spezifische klinische Maßnahmen:</u> Dosisunterbrechung und Absetzen der Behandlung bei anormalen Laborbefunden einschließlich Neutropenie sind in Abschnitt 4.2 der Fachinformation enthalten. Informationen zur ANC-Kontrolle hinsichtlich eines Abfalls der Neutrophilen und Neutropenie sind in Abschnitt 4.4 der Fachinformation enthalten. |
| | Zusätzliche Risikominimierungsmaßnahmen | Entwicklung eines Schulungsprogramms inklusive zusätzlicher Kommunikation zu verschreibenden Ärzten (einschließlich Behandlungs-Checkliste, Arztbroschüre). |
| Abfall der Lymphozyten und Lymphopenie | Routinemäßige Risikominimierungsmaßnahmen | <u>Routinemäßige Risikokommunikation:</u> Fachinformation Abschnitt 4.2 Dosierung und Art der Anwendung Fachinformation Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung Fachinformation Abschnitt 4.8 Nebenwirkungen |

| Sicherheitsbedenken | Risikominimierungsmaßnahmen (routinemäßig und zusätzlich) | Angaben aus der Fachinformation/ Maßnahmen |
|--|---|---|
| | | <p><u>Empfohlene routinemäßige Aktivitäten zur Risikominimierung durch spezifische klinische Maßnahmen:</u> Dosisunterbrechung und Absetzen der Behandlung bei anormalen Laborbefunden einschließlich Lymphopenie sind in Abschnitt 4.2 der Fachinformation enthalten. Informationen zur ALC-Kontrolle hinsichtlich eines Abfalls der Lymphozyten und Lymphopenie sind in Abschnitt 4.4 der Fachinformation enthalten.</p> |
| | Zusätzliche Risikominimierungsmaßnahmen | Entwicklung eines Schulungsprogramms inklusive zusätzlichem Material für verschreibende Ärzte (einschließlich Behandlungs-Checkliste, Arztbroschüre). |
| Abfall des Hämoglobins und Anämie | Routinemäßige Risikominimierungsmaßnahmen | <p><u>Routinemäßige Risikokommunikation:</u> Fachinformation Abschnitt 4.2 Dosierung und Art der Anwendung Fachinformation Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung Fachinformation Abschnitt 4.8 Nebenwirkungen</p> <p><u>Empfohlene routinemäßige Aktivitäten zur Risikominimierung durch spezifische klinische Maßnahmen:</u> Dosisunterbrechung und Absetzen der Behandlung bei anormalen Laborbefunden einschließlich Anämie sind in Abschnitt 4.2 der Fachinformation enthalten. Informationen zur Hämoglobin-Kontrolle hinsichtlich eines Abfalls des Hämoglobins und Anämie sind in Abschnitt 4.4 der Fachinformation enthalten.</p> |
| | Zusätzliche Risikominimierungsmaßnahmen | Entwicklung eines Schulungsprogramms inklusive zusätzlichem Material für verschreibende Ärzte (einschließlich Behandlungs-Checkliste, Arztbroschüre). |
| Anstieg der Blutfettwerte und Hyperlipidämie | Routinemäßige Risikominimierungsmaßnahmen | <p><u>Routinemäßige Risikokommunikation:</u> Fachinformation Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung Fachinformation Abschnitt 4.8 Nebenwirkungen</p> <p><u>Empfohlene routinemäßige Aktivitäten zur Risikominimierung durch spezifische klinische Maßnahmen:</u> Empfehlungen zur Untersuchung der Blutfettwerte hinsichtlich eines Anstiegs der Blutfettwerte und Hyperlipidämie sind in Abschnitt 4.4 der Fachinformation enthalten.</p> |
| | Zusätzliche Risikominimierungsmaßnahmen | Entwicklung eines Schulungsprogramms inklusive zusätzlichem Material für verschreibende Ärzte (einschließlich Behandlungs-Checkliste, Arztbroschüre). |
| Nicht-melanozytärer Hautkrebs (NMSC) | Routinemäßige Risikominimierungsmaßnahmen | <p><u>Routinemäßige Risikokommunikation:</u> Fachinformation Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung Fachinformation Abschnitt 4.8 Nebenwirkungen</p> |

| Sicherheitsbedenken | Risikominimierungsmaßnahmen (routinemäßig und zusätzlich) | Angaben aus der Fachinformation/ Maßnahmen |
|--|---|---|
| | | <p><u>Empfohlene routinemäßige Aktivitäten zur Risikominimierung durch spezifische klinische Maßnahmen:</u> Empfehlungen zu regelmäßigen Hautuntersuchungen bei Patienten mit erhöhtem Risiko für Hautkrebs sind in Abschnitt 4.4 der Fachinformation enthalten.</p> |
| | Zusätzliche Risikominimierungsmaßnahmen | Entwicklung eines Schulungsprogramms inklusive zusätzlichem Material für Patienten (Patientenpass) und verschreibende Ärzte (einschließlich Arztbroschüre). |
| Transaminasen-Erhöhung und mögliche arzneimittelbedingte Leberschädigung | Routinemäßige Risikominimierungsmaßnahmen | <p><u>Routinemäßige Risikokommunikation:</u> Fachinformation Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung Fachinformation Abschnitt 4.8 Nebenwirkungen</p> <p><u>Empfohlene routinemäßige Aktivitäten zur Risikominimierung durch spezifische klinische Maßnahmen:</u> Angaben zur Kontrolle der Leberenzyme und zur Behandlungsunterbrechung bei Verdacht einer arzneimittelbedingten Leberschädigung, bis diese Diagnose ausgeschlossen worden ist, sind in Abschnitt 4.4 der Fachinformation enthalten.</p> |
| | Zusätzliche Risikominimierungsmaßnahmen | Entwicklung eines Schulungsprogramms inklusive zusätzlichem Material für Patienten (Patientenpass) und verschreibende Ärzte (einschließlich Behandlungs-Checkliste, Arztbroschüre). |
| | Wichtige mögliche Risiken | |
| Malignität | Routinemäßige Risikominimierungsmaßnahmen | <p><u>Routinemäßige Risikokommunikation:</u> Fachinformation Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung Fachinformation Abschnitt 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften^a</p> <p><u>Empfohlene routinemäßige Aktivitäten zur Risikominimierung durch spezifische klinische Maßnahmen:</u> Richtlinien zu Patienten mit aktuellem oder zurückliegendem Malignom sind in Abschnitt 4.4 der Fachinformation enthalten. Zusätzlich ist in Abschnitt 4.4 angegeben, dass bei Patienten über 65 Jahre, bei Patienten, die Raucher oder ehemalige Raucher sind, und bei Patienten mit anderen Risikofaktoren für Malignome (z. B. aktuelles oder zurückliegendes Malignom, ausgenommen ein erfolgreich behandelter, nicht-melanozytärer Hautkrebs) Tofacitinib nur angewendet werden sollte, wenn keine geeigneten Behandlungsalternativen verfügbar sind.^a</p> |
| | Zusätzliche Risikominimierungsmaßnahmen | Entwicklung eines Schulungsprogramms inklusive zusätzlichem Material für Patienten ^a (Patientenpass) und verschreibende Ärzte (einschließlich Behandlungs-Checkliste, Arztbroschüre). |

| Sicherheitsbedenken | Risikominimierungsmaßnahmen (routinemäßig und zusätzlich) | Angaben aus der Fachinformation/ Maßnahmen |
|---|---|---|
| Kardiovaskuläres Risiko (mit Ausnahme von Myokardinfarkt ^a) | Routinemäßige Risikominimierungsmaßnahmen | <p><u>Routinemäßige Risikokommunikation:</u> Fachinformation Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung Fachinformation Abschnitt 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften^a</p> <p><u>Empfohlene routinemäßige Aktivitäten zur Risikominimierung durch spezifische klinische Maßnahmen:</u> Angaben zum Management von kardiovaskulären Risikofaktoren (z. B. Hypertension, Hyperlipidämie) als Teil der allgemeinen Standardbehandlung sind in Abschnitt 4.4 der Fachinformation enthalten.^b Risikofaktoren für einen Myokardinfarkt sind in Abschnitt 4.4 der Fachinformation enthalten. Zusätzlich ist in Abschnitt 4.4 unter MACE (einschließlich MI) angegeben, dass bei Patienten über 65 Jahre, bei Patienten, die Raucher oder ehemalige Raucher sind, und bei Patienten mit anderen kardiovaskulären Risikofaktoren Tofacitinib nur angewendet werden sollte, wenn keine geeigneten Behandlungsalternativen verfügbar sind.^a</p> |
| | Zusätzliche Risikominimierungsmaßnahmen | Keine |
| Magen-Darm-Perforationen | Routinemäßige Risikominimierungsmaßnahmen | <p><u>Routinemäßige Risikokommunikation:</u> Fachinformation Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung</p> <p><u>Empfohlene routinemäßige Aktivitäten zur Risikominimierung durch spezifische klinische Maßnahmen:</u> Angaben bezüglich der unverzüglichen Untersuchung von Patienten mit erstmaligem Auftreten von Anzeichen oder Symptomen abdomineller Komplikationen sind in Abschnitt 4.4 der Fachinformation enthalten.</p> |
| | Zusätzliche Risikominimierungsmaßnahmen | Entwicklung eines Schulungsprogramms inklusive zusätzlichem Material für Patienten (Patientenpass) und verschreibende Ärzte (einschließlich Behandlungs-Checkliste, Arztbroschüre). |
| Interstitielle Lungen-erkrankung | Routinemäßige Risikominimierungsmaßnahmen | <p><u>Routinemäßige Risikokommunikation:</u> Fachinformation Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung</p> <p><u>Empfohlene routinemäßige Aktivitäten zur Risikominimierung durch spezifische klinische Maßnahmen:</u> Keine</p> |
| | Zusätzliche Risikominimierungsmaßnahmen | Entwicklung eines Schulungsprogramms inklusive zusätzlichem Material für Patienten (Patientenpass) und verschreibende Ärzte (einschließlich Behandlungs-Checkliste, Arztbroschüre). |

| Sicherheitsbedenken | Risikominimierungsmaßnahmen (routinemäßig und zusätzlich) | Angaben aus der Fachinformation/ Maßnahmen |
|---|---|--|
| Progressive multifokale Leukenzephalopathie | Routinemäßige Risikominimierungsmaßnahmen | Nicht zutreffend |
| | Zusätzliche Risikominimierungsmaßnahmen | Keine |
| Mortalität jeglicher Ursache | Routinemäßige Risikominimierungsmaßnahmen | <u>Routinemäßige Risikokommunikation:</u> Fachinformation Abschnitt 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften |
| | | <u>Empfohlene routinemäßige Aktivitäten zur Risikominimierung durch spezifische klinische Maßnahmen:</u> Keine |
| | Zusätzliche Risikominimierungsmaßnahmen | Keine |
| Erhöhte Immunsuppression bei Kombination mit Biologika und immunsupprimierender Arzneimittel, einschließlich B-Lymphozyten senkender Arzneimittel | Routinemäßige Risikominimierungsmaßnahmen | <u>Routinemäßige Risikokommunikation:</u> Fachinformation Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung |
| | | <u>Empfohlene routinemäßige Aktivitäten zur Risikominimierung durch spezifische klinische Maßnahmen:</u> Keine |
| | Zusätzliche Risikominimierungsmaßnahmen | Entwicklung eines Schulungsprogramms inklusive zusätzlichem Material für Patienten (Patientenpass) und verschreibende Ärzte (einschließlich Behandlungs-Checkliste, Arztbroschüre). |
| Erhöhtes Nebenwirkungsrisiko bei Kombination von Tofacitinib mit MTX bei RA- oder PsA-Patienten | Routinemäßige Risikominimierungsmaßnahmen | <u>Routinemäßige Risikokommunikation:</u> Fachinformation Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung |
| | | <u>Empfohlene routinemäßige Aktivitäten zur Risikominimierung durch spezifische klinische Maßnahmen:</u> Keine |
| | Zusätzliche Risikominimierungsmaßnahmen | Entwicklung eines Schulungsprogramms inklusive zusätzlichem Material für Patienten (Patientenpass) und verschreibende Ärzte (einschließlich Arztbroschüre). |
| Virale Primärinfektion nach Impfung mit Lebendimpfstoffen | Routinemäßige Risikominimierungsmaßnahmen | <u>Routinemäßige Risikokommunikation:</u> Fachinformation Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung |
| | | <u>Empfohlene routinemäßige Aktivitäten zur Risikominimierung durch spezifische klinische Maßnahmen:</u> Angaben dazu, dass vor Beginn der Therapie der Impfstatus der Patienten entsprechend den aktuellen Impfeempfehlungen auf den neuesten Stand gebracht werden sollte, sind in Abschnitt 4.4 der Fachinformation enthalten. |

| Sicherheitsbedenken | Risikominimierungsmaßnahmen (routinemäßig und zusätzlich) | Angaben aus der Fachinformation/ Maßnahmen |
|---|---|---|
| | Zusätzliche Risikominimierungsmaßnahmen | Entwicklung eines Schulungsprogramms inklusive zusätzlichem Material für verschreibende Ärzte (einschließlich Behandlungs-Checkliste, Arztbroschüre). |
| Erhöhte Tofacitinib-Spiegel bei Kombination mit CYP3A4- und CYP2C19-Hemmern | Routinemäßige Risikominimierungsmaßnahmen | <u>Routinemäßige Risikokommunikation:</u> Fachinformation Abschnitt 4.2 Dosierung und Art der Anwendung Fachinformation Abschnitt 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen <u>Empfohlene routinemäßige Aktivitäten zur Risikominimierung durch spezifische klinische Maßnahmen:</u> Empfehlungen zur Dosierung von Tofacitinib mit gleichzeitigen CYP3A4- und CYP2C19-Inhibitoren sind in Abschnitt 4.2 der Fachinformation enthalten. |
| | Zusätzliche Risikominimierungsmaßnahmen | Entwicklung eines Schulungsprogramms inklusive zusätzlichem Material für Patienten (Patientenpass) und verschreibende Ärzte (einschließlich Arztbroschüre). |
| Off-Label-Anwendung einschließlich Kinder mit JIA oder IBD ^b | Routinemäßige Risikominimierungsmaßnahmen | <u>Routinemäßige Risikokommunikation:</u> Fachinformation Abschnitt 4.1 Anwendungsgebiete Fachinformation Abschnitt 4.2 Dosierung und Art der Anwendung <u>Empfohlene routinemäßige Aktivitäten zur Risikominimierung durch spezifische klinische Maßnahmen:</u> Keine |
| | Zusätzliche Risikominimierungsmaßnahmen | Keine |
| Höhere Inzidenz und Schwere von Nebenwirkungen bei älteren Patienten | Routinemäßige Risikominimierungsmaßnahmen | <u>Routinemäßige Risikokommunikation:</u> Fachinformation Abschnitt 4.2 Dosierung und Art der Anwendung ^a Fachinformation Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung Fachinformation Abschnitt 4.8 Nebenwirkungen Fachinformation Abschnitt 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften <u>Empfohlene routinemäßige Aktivitäten zur Risikominimierung durch spezifische klinische Maßnahmen:</u> In Abschnitt 4.4 der Fachinformation unter Anwendung bei Patienten über 65 Jahre ist angegeben, dass angesichts des erhöhten Risikos für schwere Infektionen, Myokardinfarkt und Malignome im Zusammenhang mit Tofacitinib bei Patienten über 65 Jahre, Tofacitinib bei diesen Patienten nur angewendet werden sollte, wenn keine geeigneten Behandlungsalternativen zur Verfügung stehen. ^a |

| Sicherheitsbedenken | Risikominimierungsmaßnahmen (routinemäßig und zusätzlich) | Angaben aus der Fachinformation/ Maßnahmen |
|--|---|--|
| | Zusätzliche Risikominimierungsmaßnahmen | Entwicklung eines Schulungsprogramms inklusive zusätzlichem Material für Patienten ^a (Patientenpass) und verschreibende Ärzte (einschließlich Arztbroschüre). |
| Fehlende Informationen | | |
| Effekte auf die Schwangerschaft und den Fötus | Routinemäßige Risikominimierungsmaßnahmen | <u>Routinemäßige Risikokommunikation:</u> Fachinformation Abschnitt 4.3 Gegenanzeigen Fachinformation Abschnitt 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit <u>Empfohlene routinemäßige Aktivitäten zur Risikominimierung durch spezifische klinische Maßnahmen:</u> Die Anwendung während der Schwangerschaft ist kontraindiziert und in Abschnitt 4.3 der Fachinformation beschrieben. Informationen zu Auswirkungen auf die Schwangerschaft und den Fötus sind in Abschnitt 4.6 der Fachinformation enthalten, einschließlich Angaben zur Anwendung einer zuverlässigen Verhütungsmethode während der Behandlung mit Tofacitinib und für mindestens 4 Wochen nach Einnahme der letzten Dosis bei Frauen im gebärfähigen Alter. |
| | Zusätzliche Risikominimierungsmaßnahmen | Entwicklung eines Schulungsprogramms inklusive zusätzlichem Material für Patienten (Patientenpass) und verschreibende Ärzte (einschließlich Behandlungs-Checkliste, Arztbroschüre). |
| Stillzeit | Routinemäßige Risikominimierungsmaßnahmen | <u>Routinemäßige Risikokommunikation:</u> Fachinformation Abschnitt 4.3 Gegenanzeigen Fachinformation Abschnitt 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit <u>Empfohlene routinemäßige Aktivitäten zur Risikominimierung durch spezifische klinische Maßnahmen:</u> Die Anwendung während der Stillzeit ist kontraindiziert und in Abschnitt 4.3 der Fachinformation beschrieben. |
| | Zusätzliche Risikominimierungsmaßnahmen | Entwicklung eines Schulungsprogramms inklusive zusätzlichem Material für Patienten (Patientenpass) und verschreibende Ärzte (einschließlich Behandlungs-Checkliste, Arztbroschüre). |
| Einfluss auf die Impfeffektivität und die Anwendung von attenuierten Lebendimpfstoffen | Routinemäßige Risikominimierungsmaßnahmen | <u>Routinemäßige Risikokommunikation:</u> Fachinformation Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung <u>Empfohlene routinemäßige Aktivitäten zur Risikominimierung durch spezifische klinische Maßnahmen:</u> Angaben dazu, dass der Impfstatus der Patienten entsprechend den aktuellen Impfeempfehlungen auf den neuesten Stand gebracht werden sollte, sind in Abschnitt 4.4 der Fachinformation enthalten. |

| Sicherheitsbedenken | Risikominimierungsmaßnahmen (routinemäßig und zusätzlich) | Angaben aus der Fachinformation/ Maßnahmen |
|--|---|---|
| | Zusätzliche Risikominimierungsmaßnahmen | Entwicklung eines Schulungsprogramms inklusive zusätzlichem Material für Patienten (Patientenpass) und verschreibende Ärzte (einschließlich Behandlungs-Checkliste, Arztbroschüre). |
| Patienten mit milder, mäßiger oder schwerer Leberfunktionsstörung | Routinemäßige Risikominimierungsmaßnahmen | <u>Routinemäßige Risikokommunikation:</u> Fachinformation Abschnitt 4.2 Dosierung und Art der Anwendung Fachinformation Abschnitt 4.3 Gegenanzeigen Fachinformation Abschnitt 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften <u>Empfohlene routinemäßige Aktivitäten zur Risikominimierung durch spezifische klinische Maßnahmen:</u> Empfehlungen zur Dosierung bei Patienten mit mäßiger Leberfunktionsstörung sind in Abschnitt 4.2 der Fachinformation enthalten. Gegenanzeige zur Anwendung bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung ist in Abschnitt 4.3 der Fachinformation enthalten. |
| | Zusätzliche Risikominimierungsmaßnahmen | Entwicklung eines Schulungsprogramms inklusive zusätzlichem Material für verschreibende Ärzte (einschließlich Behandlungs-Checkliste, Arztbroschüre). |
| Patienten mit mäßiger oder schwerer Nierenfunktionsstörungen | Routinemäßige Risikominimierungsmaßnahmen | <u>Routinemäßige Risikokommunikation:</u> Fachinformation Abschnitt 4.2 Dosierung und Art der Anwendung Fachinformation Abschnitt 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften <u>Empfohlene routinemäßige Aktivitäten zur Risikominimierung durch spezifische klinische Maßnahmen:</u> Empfehlungen zur Dosierung bei Patienten mit schweren Nierenfunktionsstörungen sind in Abschnitt 4.2 der Fachinformation enthalten. |
| | Zusätzliche Risikominimierungsmaßnahmen | Keine |
| Patienten mit nachgewiesener Hepatitis-B- oder Hepatitis-C-Infektion | Routinemäßige Risikominimierungsmaßnahmen | <u>Routinemäßige Risikokommunikation:</u> Fachinformation Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung <u>Empfohlene routinemäßige Aktivitäten zur Risikominimierung durch spezifische klinische Maßnahmen:</u> Angaben dazu, dass vor Beginn der Therapie mit Tofacitinib eine Untersuchung auf eine Virushepatitis entsprechend den klinischen Leitlinien durchgeführt werden sollte, sind in Abschnitt 4.4 der Fachinformation enthalten. |

| Sicherheitsbedenken | Risikominimierungsmaßnahmen (routinemäßig und zusätzlich) | Angaben aus der Fachinformation/ Maßnahmen |
|--|---|---|
| | Zusätzliche Risikominimierungsmaßnahmen | Keine |
| Krebspatienten | Routinemäßige Risikominimierungsmaßnahmen | <u>Routinemäßige Risikokommunikation:</u> Fachinformation Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung <u>Empfohlene routinemäßige Aktivitäten zur Risikominimierung durch spezifische klinische Maßnahmen:</u> Richtlinien zu Patienten mit aktuellem oder zurückliegendem Malignom sind in Abschnitt 4.4 der Fachinformation enthalten. |
| | Zusätzliche Risikominimierungsmaßnahmen | Keine |
| Langzeit-Sicherheit bei Patienten mit pJIA und juveniler PsA (z. B. Wachstums- oder Entwicklungsstörungen) ^a | Routinemäßige Risikominimierungsmaßnahmen | Keine |
| | Zusätzliche Risikominimierungsmaßnahmen | Keine |
| <p>Die Angaben beruhen auf den Versionen 16.1 (9) und 20.2 (10) des RMP. Version 16.1 wurde aufgrund der neuen Indikation AS erstellt. Wenn nicht anders angegeben, sind die dargestellten Risikominimierungsmaßnahmen in beiden Versionen des RMP enthalten.</p> <p>a: Angabe nur in Version 20.2 des RMP enthalten.</p> <p>b: Angabe nur in Version 16.1 des RMP enthalten.</p> <p>ALC: absolute Lymphozytenzahl; ANC: absolute Neutrophilenzahl; bDMARD: biologisches krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum; CYT: Cytochrom P450; LE: Lungenembolie; MTX: Methotrexat; NMSC: nicht-melanozytärer Hautkrebs; pJIA: polyartikuläre juvenile idiopathische Arthritis; PsA: Psoriasis-Arthritis; RA: Rheumatoide Arthritis; TVT: tiefe Venenthrombose</p> | | |

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Benennen Sie weitere Anforderungen, die sich aus Ihrer Sicht hinsichtlich einer qualitätsgesicherten Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels ergeben, insbesondere bezüglich der Dauer eines Therapieversuchs, des Absetzens der Therapie und ggf. notwendiger Verlaufskontrollen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Keine weiteren Anforderungen.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die Angaben für Abschnitt 3.4 wurden den Fachinformationen sowie dem RMP (9, 10) zu Tofacitinib entnommen.

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Pfizer Europe MA EEIG. Fachinformation XELJANZ® 5 mg / 10 mg Filmtabletten. Stand November 2021.
2. Pfizer Europe MA EEIG. Fachinformation XELJANZ® 11 mg Retardtabletten. Stand September 2021.
3. Pfizer Europe MA EEIG. Fachinformation XELJANZ® 1 mg/ml Lösung zum Einnehmen. Stand Oktober 2021.
4. PFIZER PHARMA GmbH. Rote-Hand-Brief vom 20.03.2019 zu XELJANZ® (Tofacitinib): Erhöhtes Risiko von Lungenembolie und Mortalität bei Patienten mit rheumatoider Arthritis, die in einer klinischen Prüfung 10 mg zweimal täglich erhalten. 2019.
5. PFIZER PHARMA GmbH. Rote-Hand-Brief vom 22.05.2019 zu XELJANZ® (Tofacitinib): Einschränkung der Anwendung von zweimal täglich 10 mg bei Patienten mit erhöhtem Risiko für Lungenembolien. 2019.

6. PFIZER PHARMA GmbH. Rote-Hand-Brief vom 20.03.2020 zu XELJANZ® (Tofacitinib): Erhöhtes Risiko für venöse thromboembolische Ereignisse und erhöhtes Risiko für schwerwiegende und tödlich verlaufende Infektionen. 2020.
7. PFIZER PHARMA GmbH. Rote-Hand-Brief vom 24.03.2021 zu XELJANZ® (Tofacitinib): Erste Ergebnisse einer klinischen Studie deuten auf ein erhöhtes Risiko für schwerwiegende unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse und maligne Erkrankungen (ohne NMSC) bei der Verwendung von Tofacitinib im Vergleich zu TNF-alpha-Inhibitoren. 2021.
8. PFIZER PHARMA GmbH. Rote-Hand-Brief vom 06.07.2021 zu XELJANZ® (Tofacitinib): Erhöhtes Risiko für schwerwiegende unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse und maligne Erkrankungen bei Anwendung von Tofacitinib im Vergleich zu TNF-alpha-Inhibitoren. 2021.
9. Pfizer Europe MA EEIG. Tofacitinib Risk Management Plan. Version number: 16.1. Date of final sign off: 05 January 2021.
10. Pfizer Europe MA EEIG. Tofacitinib Risk Management Plan. Version number: 20.2. Date of final sign off: 13 October 2021.

3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V

Die Angaben in diesem Abschnitt betreffen die Regelung in § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V, nach der der EBM zeitgleich mit dem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V anzupassen ist, sofern die Fachinformation des Arzneimittels zu seiner Anwendung eine zwingend erforderliche Leistung vorsieht, die eine Anpassung des EBM erforderlich macht.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 zunächst alle ärztlichen Leistungen an, die laut aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind. Berücksichtigen Sie auch solche ärztlichen Leistungen, die ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betreffen oder nur unter bestimmten Voraussetzungen durchzuführen sind. Geben Sie für jede identifizierte ärztliche Leistung durch das entsprechende Zitat aus der Fachinformation den Empfehlungsgrad zur Durchführung der jeweiligen Leistung an. Sofern dieselbe Leistung mehrmals angeführt ist, geben Sie das Zitat mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad an, auch wenn dies ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betrifft. Geben Sie in Tabelle 3-11 zudem für jede ärztliche Leistung an, ob diese aus Ihrer Sicht für die Anwendung des Arzneimittels als zwingend erforderliche und somit verpflichtende Leistung einzustufen ist.

Tabelle 3-38: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind

| Nr. | Bezeichnung der ärztlichen Leistung | Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt) | Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein) |
|-----|--|--|--|
| 1 | Bewertung des Risikos für venöse thromboembolische Ereignisse (VTE) | „Während der Behandlung mit Tofacitinib sollten Patienten in regelmäßigen Abständen auf Veränderungen des VTE-Risikos untersucht werden. Bei RA-Patienten mit bekannten VTE-Risikofaktoren sollte eine Untersuchung der D-Dimer-Werte nach etwa 12 Monaten Behandlung in Betracht gezogen werden. [...] Patienten mit Anzeichen und Symptomen einer VTE sind unverzüglich zu untersuchen.“ (Abschnitt 4.4) | ja |
| 2 | Überwachung bezüglich Infektionssymptomen | „Die Patienten sind während und nach der Behandlung mit Tofacitinib engmaschig auf die Entwicklung von Anzeichen und Symptomen einer Infektion zu überwachen. [...]“ (Abschnitt 4.4) | ja |
| 3 | Diagnose und Behandlung von Neuinfektionen | „Patienten, bei denen während der Behandlung mit Tofacitinib eine Neuinfektion auftritt, müssen umgehend vollständigen diagnostischen Tests unterzogen werden, die für immungeschwächte Patienten geeignet sind. Außerdem ist eine angemessene antimikrobielle Therapie einzuleiten, und die Patienten sind engmaschig zu überwachen.“ (Abschnitt 4.4) | ja |
| 4 | Überwachung der Lymphozytenzahlen | „Daher sollten für die Beurteilung des individuellen Infektionsrisikos die Lymphozytenzahlen berücksichtigt werden. Die Kriterien für den Behandlungsabbruch und die Lymphopenie-Überwachung werden in Abschnitt 4.2 erläutert.“ (Abschnitt 4.4) „Die Lymphozyten sollten zu Beginn der Therapie und danach alle 3 Monate kontrolliert werden.“ (Abschnitt 4.4) | ja |
| 5 | Untersuchung auf latente oder aktive Tuberkuloseinfektion | „Die Patienten sind vor und während der Anwendung von Tofacitinib nach geltenden Leitlinien auf eine latente oder aktive Tuberkuloseinfektion zu untersuchen und zu testen.“ (Abschnitt 4.4) | ja |
| 6 | Überwachung bezüglich Symptomen einer Tuberkulose und antituberkulöse Therapie | „Patienten mit latenter Tuberkulose, die positiv getestet werden, sollten vor der Einnahme von Tofacitinib mit einer antimykobakteriellen Standardtherapie behandelt werden. Bei Patienten mit negativem Testergebnis, aber mit latenter oder aktiver Tuberkulose | ja |

| Nr. | Bezeichnung der ärztlichen Leistung | Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt) | Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein) |
|-----|--|---|--|
| | | in der Vorgeschichte und bei denen eine adäquate Behandlung nicht bestätigt werden kann, und bei Patienten mit negativem Testergebnis, aber bestehenden Risikofaktoren für eine Tuberkuloseinfektion, sollte vor der Einnahme von Tofacitinib eine antituberkulöse Therapie erwogen werden. [...] Die Patienten sind engmaschig auf Anzeichen und Symptome einer Tuberkulose zu überwachen. Dies gilt auch für Patienten, die vor Beginn der Therapie negativ auf eine latente Tuberkuloseinfektion getestet wurden.“ (Abschnitt 4.4) | |
| 7 | Untersuchung auf eine Virushepatitis | „Vor Beginn der Therapie mit Tofacitinib sollte eine Untersuchung auf eine Virushepatitis entsprechend den klinischen Leitlinien durchgeführt werden.“ (Abschnitt 4.4) | ja |
| 8 | Hautuntersuchungen | „Bei Patienten mit erhöhtem Risiko für Hautkrebs werden regelmäßige Hautuntersuchungen empfohlen“ (Abschnitt 4.4) | ja |
| 9 | Untersuchung auf Magen-Darm-Perforation | „Bei erstmaligem Auftreten von Anzeichen oder Symptomen abdomineller Komplikationen sind die Patienten unverzüglich zur Früherkennung einer Magen-Darm-Perforation zu untersuchen.“ (Abschnitt 4.4) | ja |
| 10 | Überwachung der Leberenzyme | „Nach Beginn der Behandlung werden regelmäßige Kontrollen der Leberenzyme und eine sofortige Abklärung von beobachteten Leberenzymanstiegen empfohlen, um mögliche Fälle einer arzneimittelbedingten Leberschädigung zu erkennen.“ (Abschnitt 4.4) | ja |
| 11 | Überwachung der Neutrophilenzahl | „Die ANC sollte bei Therapiebeginn, nach 4- bis 8-wöchiger Behandlung und danach alle 3 Monate kontrolliert werden.“ (Abschnitt 4.4) | ja |
| 12 | Überwachung des Hämoglobinwertes | „Der Hämoglobinwert sollte bei Therapiebeginn, nach 4- bis 8-wöchiger Behandlung und danach alle 3 Monate kontrolliert werden.“ (Abschnitt 4.4) | ja |
| 13 | Überwachung der Lipidwerte und ggf. lipidsenkende Therapie | „Acht Wochen nach Beginn der Tofacitinib-Therapie sollte eine Untersuchung der Blutfettwerte vorgenommen werden. Die Patienten sollten gemäß den klinischen Leitlinien für die Therapie der Hyperlipidämie behandelt werden.“ (Abschnitt 4.4) | ja |

| Nr. | Bezeichnung der ärztlichen Leistung | Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt) | Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein) |
|---|---|--|--|
| 14 | Aktualisierung des Impfstatus | „Vor Beginn der Therapie mit Tofacitinib sollte der Impfstatus aller Patienten, insbesondere von pJIA- und jPsA-Patienten entsprechend den aktuellen Impfeempfehlungen auf den neuesten Stand gebracht werden.“ (Abschnitt 4.4) | ja |
| 15 | Prophylaktische Impfung gegen Herpes zoster und Test auf Antikörper gegen VZV | „Eine prophylaktische Impfung gegen Herpes zoster sollte gemäß den Impfeempfehlungen in Betracht gezogen werden. [...] Wenn der Herpes-zoster-Lebendimpfstoff gegeben wird, sollte er nur Patienten mit bekannter Vorgeschichte von Windpocken oder Patienten, die seropositiv auf das Varicella-Zoster-Virus (VZV) getestet wurden, verabreicht werden. Sollte die Vorgeschichte von Windpocken als zweifelhaft oder unzuverlässig erachtet werden, so wird empfohlen, auf Antikörper gegen VZV zu testen.“ (Abschnitt 4.4) | ja |
| 16 | Patientenaufklärung | „Frauen im gebärfähigen Alter müssen angewiesen werden, während der Behandlung mit Tofacitinib und für mindestens 4 Wochen nach Einnahme der letzten Dosis eine zuverlässige Verhütungsmethode anzuwenden.“ (Abschnitt 4.6) | ja |
| <p>ANC: Neutrophilenzahl; PsA: Psoriasis-Arthritis; RA: rheumatoide Arthritis; VTE: venöse thromboembolische Ereignisse; VZV: Varicella-Zoster-Virus</p> <p>Quelle: (1)</p> | | | |

Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.

Stand der Fachinformation für Tofacitinib: November 2021

Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-11, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht oder nicht vollständig im aktuell gültigen EBM abgebildet sind. Begründen Sie jeweils Ihre Einschätzung. Falls es Gebührenordnungspositionen gibt, mittels derer die ärztliche Leistung bei anderen Indikationen und/oder anderer methodischer Durchführung erbracht werden kann, so geben Sie diese bitte an. Behalten Sie bei Ihren Angaben die Nummer und Bezeichnung der ärztlichen Leistung aus Tabelle 3-11 bei.

Nicht zutreffend

Geben Sie die verwendete EBM-Version (Jahr/Quartal) an.

2021 / Quartal 4 (2)

Legen Sie nachfolgend für jede der zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht (vollständig) im aktuell gültigen EBM abgebildet sind, detaillierte Informationen zu Art und Umfang der Leistung dar. Benennen Sie Indikationen für die Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die Häufigkeit der Durchführung für die Zeitpunkte vor, während und nach Therapie. Falls die ärztliche Leistung nicht für alle Patienten gleichermaßen erbracht werden muss, benennen und definieren sie abgrenzbare Patientenpopulationen.

Stellen Sie detailliert Arbeits- und Prozessschritte bei der Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die ggf. notwendigen apparativen Anforderungen dar. Falls es verschiedene Verfahren gibt, so geben Sie bitte alle an. Die Angaben sind durch Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen) zu belegen, so dass die detaillierten Arbeits- und Prozessschritte zweifelsfrei verständlich werden.

Nicht zutreffend

3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen), die Sie im Abschnitt 3.5 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Sämtliche Quellen sind im Volltext beizufügen.

1. Pfizer Europe MA EEIG. Fachinformation XELJANZ® 5 mg / 10 mg Filmtabletten. Stand November 2021.
2. Kassenärztliche Bundesvereinigung. Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM) Stand: 4. Quartal 2021. Verfügbar unter: https://www.kbv.de/media/sp/EBM_Gesamt_-_Stand_4_Quartal_2021.pdf. [Zugriff am: 02.11.2021].